

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
MESTRADO EM EDUCAÇÃO FÍSICA

EFEITO DO TREINAMENTO RESISTIDO SOBRE O
TECIDO CARDÍACO DE RATOS SUBMETIDOS A
DEXAMETASONA

SANDRO LEÃO MATOS

São Cristóvão

2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
MESTRADO EM EDUCAÇÃO FÍSICA

EFEITO DO TREINAMENTO RESISTIDO SOBRE O
TECIDO CARDÍACO DE RATOS SUBMETIDOS A
DEXAMETASONA

SANDRO LEÃO MATOS

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-graduação em Educação Física da
Universidade Federal de Sergipe como
requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Educação Física.

Orientador: Prof. Dr. Anderson Carlos Marçal

São Cristóvão

2017

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**

M433e Matos, Sandro Leão
 Efeito do treinamento resistido sobre o tecido cardíaco de
 ratos submetidos a dexametasona/ Sandro Leão Matos;
 orientador Anderson Carlos Marçal. – São Cristóvão, 2017.
 68f.: il.

 Dissertação (Mestrado em Educação Física) –Universidade
 Federal de Sergipe, 2017.

 1. Exercícios físicos. 2. Exercícios físicos – Aspectos da
 saúde. 3. Resistência vascular. 4. Coração - Ventriculos. 5.
 Educação física. 6. Glicocorticoides. 7. Coração. I. Marçal,
 Anderson Carlos, orient. II. Título.

CDU: 796.015.54

SANDRO LEÃO MATOS

EFEITO DO TREINAMENTO RESISTIDO SOBRE O
TECIDO CARDÍACO DE RATOS SUBMETIDOS A
DEXAMETASONA

Dissertação apresentada ao Núcleo de
Pós-Graduação em Educação Física da
Universidade Federal de Sergipe como
requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Educação Física.

Aprovada em ____/____/____

Orientador: Prof. Dr. Anderson Carlos Marçal

1º Examinador: Prof. Dr. Marcos Bezerra de Almeida

2º Examinador: Prof^a. Dra. Nara Michelle Moura Soares

PARECER

RESUMO

A dexametasona é um fármaco pertencente à classe dos corticosteroides, majoritariamente utilizado como anti-inflamatório. Em excesso ou em uso crônico indiscriminado pode levar a complicações endócrinas e/ou cardiovasculares. O exercício físico pode atuar no tratamento dessas enfermidades atuando como um atenuador ou em alguns casos, reverter algumas dessas complicações, aliado sempre ao tratamento medicamentoso tradicional. Desta forma, o objetivo desta dissertação foi: avaliar o efeito de um programa de exercícios resistidos no coração e ventrículos em animais submetidos ao tratamento com dexametasona por quatro semanas. Foi detectado que o exercício físico aeróbico ou resistido é capaz de promover melhorias em pacientes em uso crônico de glicocorticoides como diminuição da hiperglicemia, hipertensão e melhorias nos índices cardiovasculares. Para os experimentos, quarenta ratos Wistar machos foram selecionados e divididos em quatro grupos. Foram avaliados o peso absoluto do coração e peso absoluto e seco dos ventrículos esquerdo e direito. Foi verificado que o exercício de força associado ao dexametasona ($0,2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{dia}^{-1}$) não alterou significativamente o peso absoluto do coração e peso absoluto e seco do ventrículo direito. Houve uma diferença significativa no peso seco do ventrículo esquerdo que ao normalizar pelo comprimento da tíbia deixou de existir. Os resultados sugerem que o exercício pode ser eficaz com alguns acometimentos decorrentes do uso de glicocorticoides e que quatro semanas de exercício associado a dexametasona não são capazes de alterar o peso absoluto e seco do coração e ventrículos.

Palavras-chave: treinamento de resistência; glicocorticoides; dexametasona; coração; ventrículos do coração

ABSTRACT

Dexamethasone is a drug belonging to the class of corticosteroids, mostly used as an anti-inflammatory. In excess or in indiscriminate chronic use can lead to endocrine and / or cardiovascular complications. Physical exercise can act in the treatment of these diseases by acting as an attenuator or in some cases, reversing some of these complications, allied to traditional drug treatment. Thus, the purpose of this dissertation was: to evaluate the effect of a resistance exercise program on the heart and ventricles in animals submitted to dexamethasone treatment for four weeks. It was detected that aerobic or resistance training is capable of promoting improvements in patients in chronic use of glucocorticoids as a decrease in hyperglycemia, hypertension and improvements in cardiovascular indexes. For the experiments, forty male Wistar rats were selected and divided into four groups. The absolute heart and absolute and dry weight of the left and right ventricles were evaluated. It was verified that the strength exercise associated with dexamethasone ($0.2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{dia}^{-1}$) did not significantly alter the absolute heart weight and absolute and dry weight of the right ventricle. There was a significant difference in the dry weight of the left ventricle that when normalized by the tibia length ceased to exist. This results suggest that exercise may be effective with some effects arising from the use of glucocorticoids and that four weeks of exercise associated with dexamethasone are not able to change the absolute and dry weight of the heart and ventricles.

Keywords: resistance training; glucocorticoids; dexamethasone; heart; heart ventricles

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	4
2.1 GERAL	4
2.2 ESPECÍFICOS	4
3. REFERÊNCIAS.....	5
ARTIGO 1.....	9
ARTIGO 2.....	27
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	42
ANEXO A – Comprovante de submissão do artigo 1.....	43
ANEXO B – Instruções da revista aos autores (Artigo 1)	44
ANEXO C – Comprovante de submissão do artigo 2.....	55
ANEXO D – Instruções da revista aos autores (Artigo 2)	56

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

ARTIGO 1

Quadro 1. Protocolo experimental.	13
Figura 1. Efeito da corticoterapia e do exercício resistido sobre o peso absoluto do coração.....	16
Figura 2. Efeito da corticoterapia e do exercício resistido sobre os pesos absoluto e seco do ventrículo direito	17
Figura 3. Efeito da corticoterapia e do exercício resistido sobre os pesos absoluto e seco do ventrículo esquerdo	18
Figura 4. Relação dos ventrículos direito (Figura A) e esquerdo (Figura B) com o comprimento da tíbia	19

ARTIGO 2

Figura 1. Ação dos glicocorticoides em diferentes tecidos.....	32
Tabela 1. Efeitos de diferentes tipos de exercício sobre as alterações no corpo que podem ocorrer através do tratamento com glicocorticoides.....	33
Figura 2. Benefícios da prática regular de atividade física em pacientes em uso de glicocorticoides.....	22

1. INTRODUÇÃO

Corticoides são esteroides produzidos e secretados pela zona fasciculada das glândulas adrenais. Sabe-se que existem duas classes de corticoides: mineralocorticoides e glicocorticoides (GCs). Ambas as classes de hormônios podem ser produzidas sinteticamente (até 30 vezes mais potentes que o cortisol, sua versão endógena) e utilizadas no tratamento de doenças. Dexametasona está entre os glicocorticoides mais comuns produzidos e um dos medicamentos mais utilizados no mundo (1).

A dexametasona é utilizado principalmente como anti-inflamatório e com propriedades antialérgicas. Esse uso deve ser orientado e prescrito por profissionais habilitados, em alguns casos há um uso indiscriminado e crônico desse medicamento o que pode induzir efeitos adversos que incluem hipertensão, hiperglicemia, dislipidemia, insuficiência adrenal e cardiopatias (2-5).

Em condições de estresse como em enfermidades e exercícios físicos, os glicocorticoides agem no organismo em diversas áreas além dos seus efeitos anti-inflamatórios e antialérgicos (6). No músculo esquelético, principalmente, agem alterando o metabolismo das proteínas (7) catabolizando-as na via proteolítica e inibindo a síntese proteica (8), podendo provocar atrofia muscular decorrente de ajustes na expressão proteica de fatores de crescimento, como IGF-1 (9). Além disso, estimulam a produção de miostatina, que, quando em concentrações suprafisiológicas, pode levar à inibição do crescimento da massa muscular (10).

No metabolismo da glicose, ocorrem alterações sobre a captação de glicose mediada pela insulina e/ou sobre a sensibilidade a este hormônio nos diferentes territórios teciduais. Foi observado que o grau de fosforilação do IR, IRS-1 e IRS-2 e da atividade da enzima PI 3-quinase são alterados com a administração exógena de dexametasona (11).

No fígado, o hormônio atua estimulando a gliconeogênese hepática através da ativação dos receptores de glicocorticoides dessa via o que faz com que ocorra uma estimulação na expressão da glicose-6-fosfatase e da

fosfoenolpiruvato carboxilase (PEPCK), enzimas que exercem importante papel nesta cascata (12, 13).

Endogenamente, no metabolismo das gorduras, os glicocorticoides atuam ativando a lipase, enzima chave para a cascata da lipólise e também agem favorecendo o aumento da disponibilidade dos ácidos graxos na corrente sanguínea (14). A administração de doses excessivas de glicocorticoides age de forma contrária, podendo ocasionar acúmulo de gordura corporal, principalmente na região abdominal (6), através do aumento de triacilgliceróis (TG) pela inibição da atividade da lipoproteína lipase (15).

No sistema cardiovascular, o uso indiscriminado dessa substância induz alterações importantes, como a hipertensão (16). Esse efeito se deve em parte, à ação nos receptores responsivos a mineralocorticoides (estes são um grupo de proteínas que agem na regulação hidroeletrólítica do organismo, sendo a aldosterona o principal hormônio endógeno dessa categoria), contribuindo para o aumento da retenção de sódio e elevação da pressão arterial (16). Além disso, foi evidenciado um fator de aumento da expressão de receptores de mineralocorticoides nas células do endotélio nesta condição (17).

A exposição crônica a altas doses de glicocorticoides pode diminuir a concentração de óxido nítrico (NO), que atua de forma vasodilatadora sobre as artérias, como consequência, pode contribuir para o desenvolvimento da hipertensão arterial (18). Outro fator envolvido no aumento da pressão arterial seria o sistema vascular, pois em alguns casos a resposta pressórica à elevação dos níveis de glicocorticoides se dá de forma tão rápida que pouco estaria relacionada ao sistema renal e seus processos reabsortivos, visto que este é um sistema mais lento (19).

Outro possível efeito decorrente do uso exógeno de glicocorticoides é a alteração na fisiologia e morfologia cardíaca (20). O exercício físico por sua vez, promove ajustes morfológicos no coração (remodelação cardíaca), podendo prevenir ou até regredir casos de hipertrofia do ventrículo esquerdo (21). Um programa composto de exercícios aeróbios ou resistidos bem estruturados pode induzir, em indivíduos saudáveis, à hipertrofia do ventrículo esquerdo, que segundo Fernandes *et al.* (22), é benéfica e fisiológica.

No âmbito da prevenção, em um estudo de coorte, o exercício aeróbio foi capaz de reduzir o risco de desenvolver hipertrofia patológica do ventrículo esquerdo (23). O grupo controle sedentário apresentou um aumento significativo da massa do ventrículo esquerdo comparado aos que praticaram atividade física (23). Foi demonstrado o mesmo resultado em pacientes idosos, que a massa ventricular esquerda foi reduzida nos idosos ativos em comparação com o grupo sedentário (24). Este resultado não é unanimidade, em outro estudo de coorte proposto por Guirado *et al.* (25) verificaram que não houve diferença na morfologia e função do ventrículo esquerdo após a intervenção de 6 meses de exercício físico.

Assim como os glicocorticoides, o exercício físico também exerce uma ação anti-inflamatória. É visto que a contração do músculo esquelético pode aumentar a produção, expressão e liberação de citocinas anti-inflamatórias que atuam pelo sistema endócrino e autócrino reduzindo a inflamação (26-29).

O exercício físico é considerado um bom promotor de saúde aos seus praticantes, promovendo melhorias no sistema circulatório, cardiorrespiratório, imunológico, entre outros, reduzindo fatores e riscos causados pelo sedentarismo (30, 31). Um programa de exercício físico bem estruturado aliado ao tratamento convencional de diversas patologias metabólicas pode ser considerado como fator determinante na melhoria da saúde (32-34). Dentre as diferentes modalidades, o exercício resistido, especificamente, pode ter efeitos importantes na manutenção da musculatura esquelética, no metabolismo e nas funções cardiovasculares (35).

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL

Avaliar os ajustes promovidos pelo exercício resistido em corações de animais submetidos ao tratamento com dexametasona.

2.2 ESPECÍFICOS

- Comparar o peso absoluto e seco do coração e ventrículos e analisar a razão dos ventrículos com o comprimento da tíbia em animais controle e animais submetidos ao exercício resistido associado ao uso contínuo de dexametasona (Artigo 1).

- Realizar uma revisão de literatura sobre os efeitos do uso crônico de glicocorticoides e sua relação com o exercício físico (Artigo 2);

3. REFERÊNCIAS

1. Narayanan S, Srivinas S, Feldman D. Androgen-glucocorticoid interactions in the era of novel prostate cancer therapy. *Nat Rev Urol*. 2015;13:47-60.
2. Pinheiro CHF, Sousa Filho WM, Oliveira Neto J, Marinho MJF, Motta Neto R, Smith MMRL, Silva CAB. Exercise prevents cardiometabolic alterations induced by chronic use of glucocorticoids. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(3):372-380.
3. Barel M, Perez OAB, Giozzet VA, Rafacho A, Bosqueiro JR, Amaral SL. Exercise training prevents hyperinsulinemia, muscular glycogen loss and muscle atrophy induced by dexamethasone treatment. *Eur J Appl Physiol*. 2010;108:999-1007.
4. Broersen LHA, Pereira AM, Jorgensen JOL, Dekkers OM. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocr Metab*. 2015;100(6):2171-2180.
5. Rodrigues RWP, Abrahin O, Sousa EC, Marçal AC. Efeito do exercício resistido de alta intensidade em ratos que receberam dexametasona. *Rev Bras Med Esporte*. 2016;22(3):211-215.
6. Ferraù F, Korbonits M. Metabolic comorbidities in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(4):133-157.
7. Bodine SC, Furlow JD. Glucocorticoids and skeletal muscle. *Adv Exp Med Biol*. 2015;872:145-176.
8. Schakman O, Kalista S, Barbé C, Loumaye A, Thissen JP. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *Int J Biochem Cell B*. 2013;45(10):2163-2172.
9. Schakman O, Gilson H, Thissen JP. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. *J Endocrinol*. 2008;197(1):1-10.
10. Ma K, Mallidis C, Bhasin S, Mahabadi V, Artaza J, Gonzalez-Cadavid N, Arias J, Salehian B. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy is associated with upregulation of myostatin gene expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003;285(2):363-371.

11. Caperuto LC, Anhê GF, Amanso AM, Ribeiro LM, Medina MC, Souza LC, Carvalho OMF, Bordin S, Saad MJA, Carvalho CRO. Distinct regulation of IRS proteins in adipose tissue from obese aged and dexamethasone-treated rats. *Endocrine*. 2006;29(3):391-398.
12. Van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options?. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(2):81-93.
13. Ratman D, Berghe WV, Dejager L, Libert C, Tavernier J, Beck IM, Bosscher K. How glucocorticoid receptors modulate the activity of other transcription factors: a scope beyond tethering. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;380(1-2):41-54.
14. De Guia RM, Herzig S. How do glucocorticoids regulate lipid metabolism?. *Adv Exp Med Biol*. 2015;872:127-144.
15. Franco-Colin M, Tellez-Lopez AM, Quevedo-Corona L, Racotta R. Effects of long-term high-sucrose and dexamethasone on fat depots, liver fat, and lipid fuel fluxes through the retroperitoneal adipose tissue and splanchnic area in rats. *Metabolism*. 2000;49(10):1289-1294.
16. Pandey VG, Jain S, Rana A, Puri N, Arudra SKC, Mopidevi B, Kaw M, Nasjletti A, Kumar A. Dexamethasone promotes hypertension by Allele-specific regulation of the human angiotensinogen gene. *J Biol Chem*. 2015;290(9):5749-5758.
17. Wang XY, Chen XL, Wang L, Chen HW. High-dose glucocorticoids increases the expression of mineralocorticoid receptor in vascular endothelial cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(22):4314-4323.
18. Wallerath T, Witte K, Shafer SC, Schwarz PM, Prellwitz W, Wohlfart P, Kleinert H, Lehr HA, Lemmer B, Forstermann U. Down-regulation of the expression of endothelial NO synthase is likely to contribute to glucocorticoid-mediated hypertension. *P Natl Acad Sci Usa*. 1999;96(23):13357-13362.
19. Sabharwal P, Fishel RS, Breslow MJ. Adrenal insufficiency: an unusual cause of shock in postoperative patients. *Endocr Pract*. 1998;4(6):387-390.

20. Dantas REA, Souza KS, Santos DM, Feitosa VLC, Fioretto ET, Aires MB, Marçal AC. Morphological alterations in the heart and aorta of rats treated with glucocorticoids. *J Morphol Sci.* 2015;32(4):231-235.
21. Hedge SM, Solomon SD. Influence of physical activity on hypertension and cardiac structure and function. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(10):77-84.
22. Fernandes T, Baraúna VG, Negrão CE, Phillips MI, Oliveira EM. Aerobic exercise training promotes physiological cardiac remodeling involving a set of microRNAs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;309(4):543-552.
23. Palatini P, Visentin P, Dorigatti F, Guarnieri C, Santonastaso M, Cozzio S, Pegoraro F, Bortolazzi A, Vriz O, Mos L, HARVEST Study Group. Regular physical activity prevents development of left ventricular hypertrophy in hypertension. *Eur Heart J.* 2009;30(2):225-232.
24. Boman K, Olofsson M, Dahlof B, Gerdtz E, Nieminen MS, Papademitriou V, Wachtell K, Devereux RB. Left ventricular structure and function in sedentary and physically active subjects with left ventricular hypertrophy (the LIFE Study). *Am J Cardiol.* 2005;95(2):280-283.
25. Guirado GN, Damatto RL, Matsubara BB, Roscani MG, Fusco DR, Cicchetto LA, Seki MM, Teixeira AS, Valle AP, Okoshi K, Okoshi MP. Combined exercise training in asymptomatic elderly with controlled hypertension: effects on functional capacity and cardiac diastolic function. *Med Sci Monit.* 2012;18(7):461-465.
26. Hayashino Y, Jackson JL, Hirata T, Fukumori N, Fukuhara S, Tsujii S, Ishii H. Effects of exercise on C-reactive protein, inflammatory cytokine and adipokine in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism.* 2014;63(3):431-440.
27. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, Fernando F, Cavallo S, Cardelli P, Fallucca S, Alessi E, Letizia C, Jimenez A, Fallucca F, Pugliese G. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010;20(8):608-617.

28. Kadoglou NPE, Iliadis F, Angelopoulou N, Perrea D, Ampatzidis G, Liapis CD, Alevizos M. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14(6):837-843.
29. Karstoft K, Pedersen BK. Exercise and type 2 diabetes: focus on metabolism and inflammation. *Immunol Cell Biol*. 2016;94(2):146-150.
30. Pauli JR, Souza LS, Zago AS, Gobbi S. Influência de 12 anos de prática de atividade física regular em programa supervisionado para idosos. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum*. 2009;11(3):225-260.
31. Echouffo-Tcheugui JB, Butler J, Yancy CW, Fonarow GC. Association of physical activity or fitness with incident heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Circ Heart Fail*. 2015;8(5):853-861.
32. Kemmler W, Haberle L, Von Stengel S. Effects of exercise on fracture reduction in older adults. *Osteoporos Int*. 2013;24(7):1937-1950.
33. Stevens JW, Khunti K, Harvery R, Johnson M, Preston L, Woods HB, Davies M, Goyder E. Preventing the progression to type 2 diabetes mellitus in adults at high risk: a systematic review and network meta-analysis of lifestyle, pharmacological and surgical interventions. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;107(3):320-331.
34. Dias KA, Green DJ, Ingul CB, Pavey TG, Coombes JS. Exercise and vascular function in child obesity: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;136(3):648-659.
35. Westcott WL. Resistance training is medicine: effects of strength training on health. *Current Sports Medicine Reports*. 2012;11(4).

ARTIGO 1

(Formatação conforme as normas para submissão de artigos dos *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*)

ISSN: 0066-782X

Qualis: B1 (Educação Física)

**EXERCÍCIO RESISTIDO ASSOCIADO AO USO DE DEXAMETASONA
NÃO PROMOVE ALTERAÇÃO NO PESO DO CORAÇÃO E DOS
VENTRÍCULOS DE RATOS**

Sandro Leão Matos; Rejane Walessa Pequeno Rodrigues; Odilon Salim Costa Abrahin; Sydney Correia Leão; Rogerio Brandão Wichi; Anderson Carlos Marçal

Resumo

Fundamento: Apesar de seus efeitos benéficos como anti-inflamatório e antialérgico, os glicocorticoides usados indiscriminadamente podem induzir alterações cardiovasculares que se não tratadas levam a modificações estruturais do coração, diminuindo sua capacidade de exercer sua função.

Objetivos: Analisar o efeito de um programa de quatro semanas de exercício resistido sobre o peso do coração e dos ventrículos de ratos que receberam dexametasona.

Métodos: Quarenta ratos Wistar machos foram selecionados e divididos em quatro grupos. Foram avaliados o peso do coração e dos ventrículos esquerdo e direito. Dois grupos (grupo tratado com dexametasona treinado: GDT; grupo controle treinado: GT) executaram o protocolo de exercício resistido (três vezes semanais, dez repetições, intervalos de sessenta segundos e intensidade de 75% do teste previamente feito de 1RM. Os animais passaram por trinta dias sobre influência do dexametasona ($0,2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{dia}^{-1}$) e solução salina 0,9%, respectivamente. Outros dois grupos (grupo dexametasona treinado: GDS; grupo sedentário: GS) foram apenas fixados no equipamento nos mesmos horários.

Resultados: Não foi observada diferença estatística ($p > 0,05$) no peso absoluto do coração entre os grupos GS, GT, GDS e GDT. Estes resultados foram semelhantes as variáveis peso absoluto dos ventrículos esquerdo e direito corrigidos pelo comprimento da tíbia.

Conclusão: Esses resultados indicam que o exercício resistido associado ao uso de dexametasona não foi capaz de causar ajustes significativos sobre a massa dos ventrículos esquerdo e direito, nem no peso absoluto do coração.

Introdução

Os benefícios cardiovasculares de um programa regular de exercícios físicos são bem documentados pela literatura^{1,2}. Os efeitos no miocárdio e no sistema vascular são dependentes da intensidade e frequência dos estímulos do exercício¹. Existem relatos na literatura que a prática de exercícios superior a 6 ou mais meses são capazes de diminuir a frequência cardíaca, estes ajustes induzem uma melhora da capacidade contrátil do miocárdio e ejeção de sangue³.

O dexametasona (DEXA), um fármaco utilizado majoritariamente como anti-inflamatório e antialérgico também é capaz de promover alterações cardiometabólicas quando utilizado de forma excessiva ou crônica, diferentemente do exercício físico esses ajustes são prejudiciais ao organismo. Hipertensão arterial, hiperglicemia e dislipidemia são alguns exemplos⁴⁻⁷.

Dentre as alternativas que podem ser utilizadas para amenizar os efeitos adversos do glicocorticoides é a prática de exercício físico. Algumas evidências sugerem que o exercício físico pode atenuar hipertensão, hiperglicemia e sarcopenia⁷⁻⁹. Além prevenir a hiperinsulinemia e atrofia muscular⁶. Em um estudo com ratos submetidos a exercícios aeróbios, observou-se que este tipo de exercício previne alterações cardiometabólicas induzidas pelo uso crônico de glicocorticoides⁴. Em modelos experimentais foi demonstrado que o exercício resistido pode promover hipertrofia fisiológica do miocárdio¹⁰.

Contudo, estudos que relacionem benefícios do exercício resistido com o uso de glicocorticoides no coração ainda são escassas na literatura. A proposta do presente estudo é analisar o efeito de um programa de exercícios resistidos sobre o peso do coração e dos ventrículos de ratos associado a administração de dexametasona.

Métodos

Animais

Foram utilizados 40 ratos Wistar machos (*Rattus Norvegicus albinus* Wistar) com idade de 7 a 8 semanas, pesando entre 250g e 300g. Os animais foram separados em 5 por caixas retangulares grandes e mantidos sob temperatura controlada de 21º a 24º e ciclo claro-escuro de 12 horas com livre acesso à água e alimentação específica para roedores (Purina®). Os procedimentos que compõem este estudo foram previamente aprovados pelo comitê de ética em pesquisa animal da Universidade Federal de Sergipe (CEPA/UFS) sob o número de protocolo 09/2012.

Delineamento experimental

Os animais foram divididos aleatoriamente em quatro grupos denominados:

Grupo Sedentário (GS): ratos sedentários e que receberam solução salina (0,9%) intraperitonealmente;

Grupo Treinado (GT): ratos que foram submetidos somente ao protocolo de Exercício Resistido (ER) e receberam solução salina (0,9%) intraperitonealmente;

Grupo Dexametasona Sedentário (GDS): ratos sedentários que foram submetidos somente à administração de dexametasona (de acordo com o item administração de dexametasona);

Grupo Dexametasona Treinado (GDT): ratos que foram submetidos tanto ao protocolo de ER quanto à administração de dexametasona. Estas informações foram sistematizadas no quadro 1.

Quadro 1

Protocolo Experimental

GRUPO (n=40)	1ª Semana (Adaptação) *	2ª a 5ª Semana (Treinamento)
Grupo Sedentário (GS)	Administração de Salina 0,9%	Administração de Salina 0,9%
Grupo Treinado (GT)	Administração de Salina 0,9%	Protocolo de Exercício resistido + Administração de Salina 0,9%
Grupo Dexametasona Sedentário (GDS)	Administração de DEXA (0,2 mg.kg ⁻¹ .dia ⁻¹)	Administração de DEXA (0,2 mg.kg ⁻¹ .dia ⁻¹)
Grupo Dexametasona Treinado (GDT)	Administração de DEXA (0,2 mg.kg ⁻¹ .dia ⁻¹)	Protocolo de Exercício resistido + Administração de DEXA (0,2 mg.kg ⁻¹ .dia ⁻¹)

* Os animais de todos os grupos experimentais foram adaptados ao equipamento durante a primeira semana.

Protocolo de Treinamento

Os ratos foram submetidos ao treinamento em aparelho de agachamento segundo modelo de Tamaki e cols.¹¹ e com adaptações^{7,12}. Previamente, foi realizado uma familiarização em duas sessões com todos os grupos (três vezes o peso corporal, 10 repetições, duas séries, um minuto de intervalo entre as séries). Os grupos GT e GDT foram submetidos ao treinamento três vezes semanais executando três séries de dez repetições, com intervalos de 60 segundos entre as séries e intensidade de 75% da carga obtida previamente pelo teste de uma repetição máxima (1RM).

Todos os grupos realizaram o teste de uma repetição máxima (1RM) após a familiarização. Foi realizado um novo teste de 1RM duas semanas depois do início do treinamento afim de reajustar a carga e manter a intensidade proposta.

Os animais foram estimulados eletricamente a executarem o movimento (20 V, 0,3s de duração, 3s de intervalo) por eletrodos (ValuTrobe, Modelo CF3200, Axelgaard, Fallbrook, CA, EUA) fixados na cauda e conectados a um

eletroestimulador (BIOSET, Physiotonus Four, Modelo 3050, Rio Claro, SP, Brasil).

Os grupos GS e GDS foram fixados no aparelho e submetidos apenas aos estímulos elétricos sem qualquer realização de movimento específico. Este protocolo teve duração de quatro semanas.

Aferição do Peso Absoluto e Peso Seco

Após os procedimentos foi realizado eutanásia dos animais. O coração foi retirado, lavado em soro fisiológico (0,9%) e retirado o excesso com o auxílio de uma gaze estéril. Após esse processo, o peso absoluto do coração foi verificado em balança (Shimadzu® AUX220). Logo em seguida, os órgãos analisados foram retirados e pesados, sendo esse valor equivalente ao peso absoluto. Em seguida, foram colocadas em estufa (Odontobras® EL-001) próxima de 40°C por 3 dias e aferidos o peso novamente (Peso Seco).

Administração de Dexametasona

Foi administrado dexametasona uma vez ao dia, durante 30 dias (0,2 mg.kg⁻¹.dia⁻¹, Decadron®, Prodome, Brasil) intraperitonealmente sempre no mesmo horário (13 horas) nos animais GDS e GDT. Segundo Severino e cols.¹³ essa quantidade de dexametasona administrada é capaz de induzir alterações metabólicas em ratos. Nos animais GS e GT, foram injetados intraperitonealmente solução salina (0,9%) no mesmo horário.

Análise estatística

Os resultados foram expressos pela média \pm erro padrão da média (EPM). Foi considerado como critério de significância o valor de $p < 0,05$. A comparação entre os grupos foi realizada pelo teste estatístico de variância *one-way* ANOVA combinado ao pós-teste de Tukey-Kramer.

Resultados

Os parâmetros que foram analisados estão apresentados nas Figuras 1, 2, 3 e 4. As variáveis peso absoluto do coração, peso absoluto e seco do ventrículo direito e peso absoluto do ventrículo esquerdo não demonstraram diferença estatística entre os grupos ($p > 0,05$). No entanto, o grupo GT apresentou um aumento significativo ($p < 0,05$) do ventrículo esquerdo no peso seco, quando comparado com o grupo GDS (Figura 3). Após normalização da amostra através da relação dos ventrículos com o comprimento da tíbia, essa diferença não se vê mais presente.

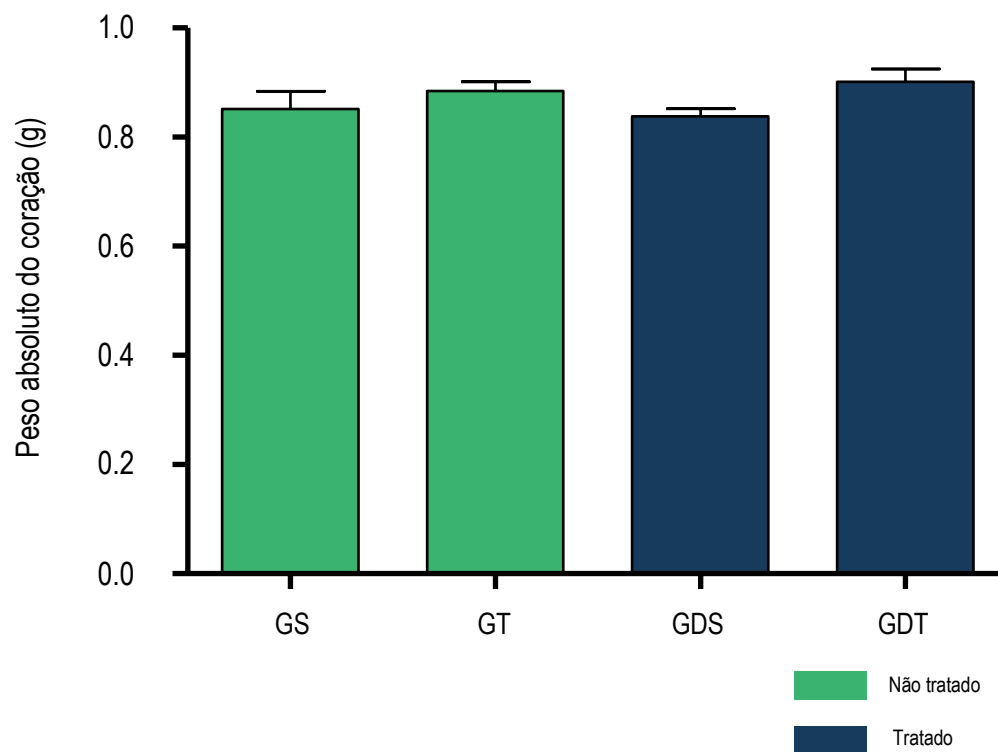


Fig. 1 – Efeito da corticoterapia e do exercício resistido sobre o peso absoluto do coração (n= 10 animais para cada grupo experimental). GS: grupo sedentário; GT: grupo treinado; GDS: grupo dexametasona sedentário; GDT: grupo dexametasona treinado. * $p < 0,05$ (diferença estatisticamente significativa).

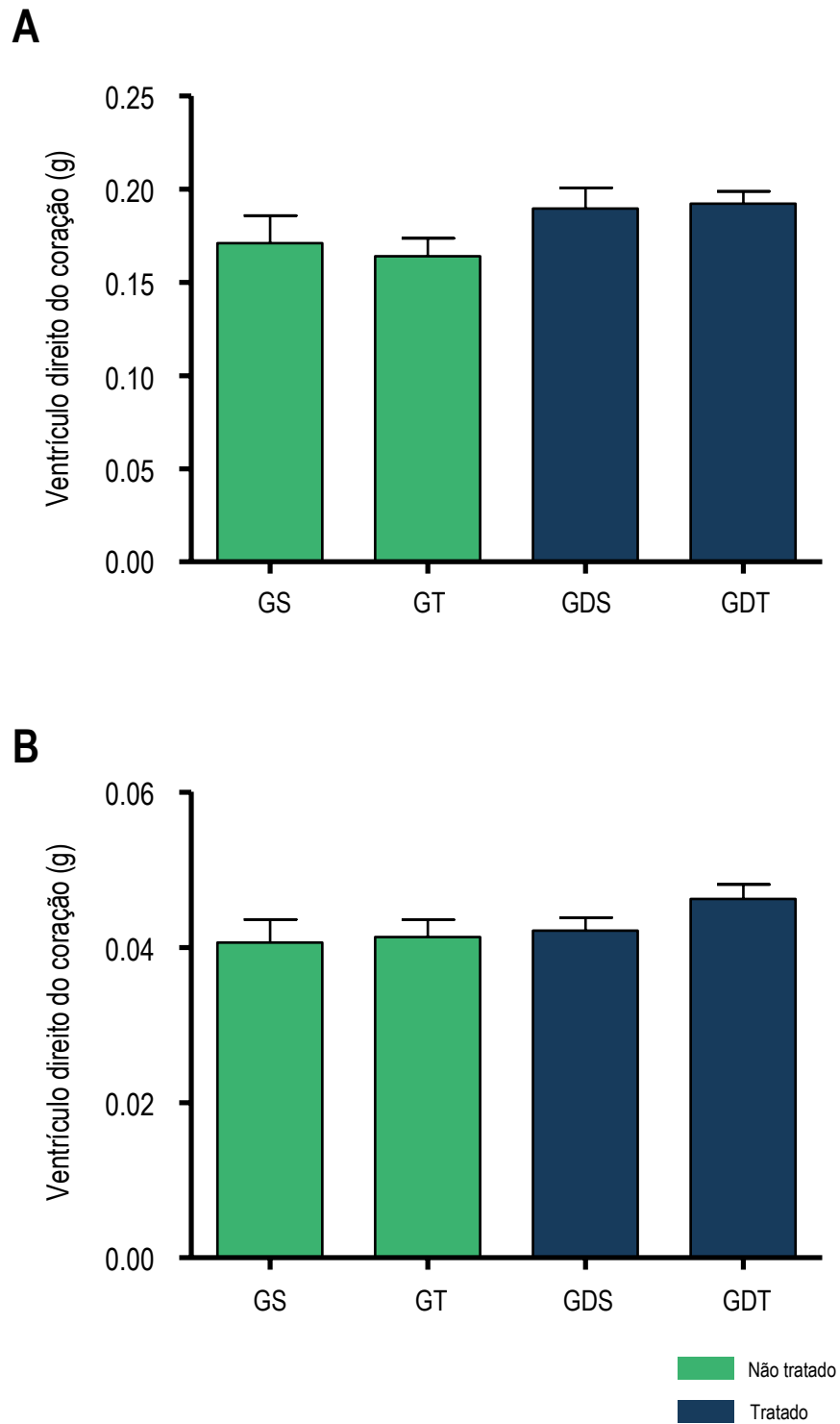


Fig. 2 – Efeito da corticoterapia e do exercício resistido sobre os pesos absoluto (Figura A) e seco (Figura B) do ventrículo direito (n= 10 animais para cada grupo experimental). GS: grupo sedentário; GT: grupo treinado; GDS: grupo dexametasona sedentário; GDT: grupo dexametasona treinado. * $p < 0,05$ (diferença estatisticamente significativa).

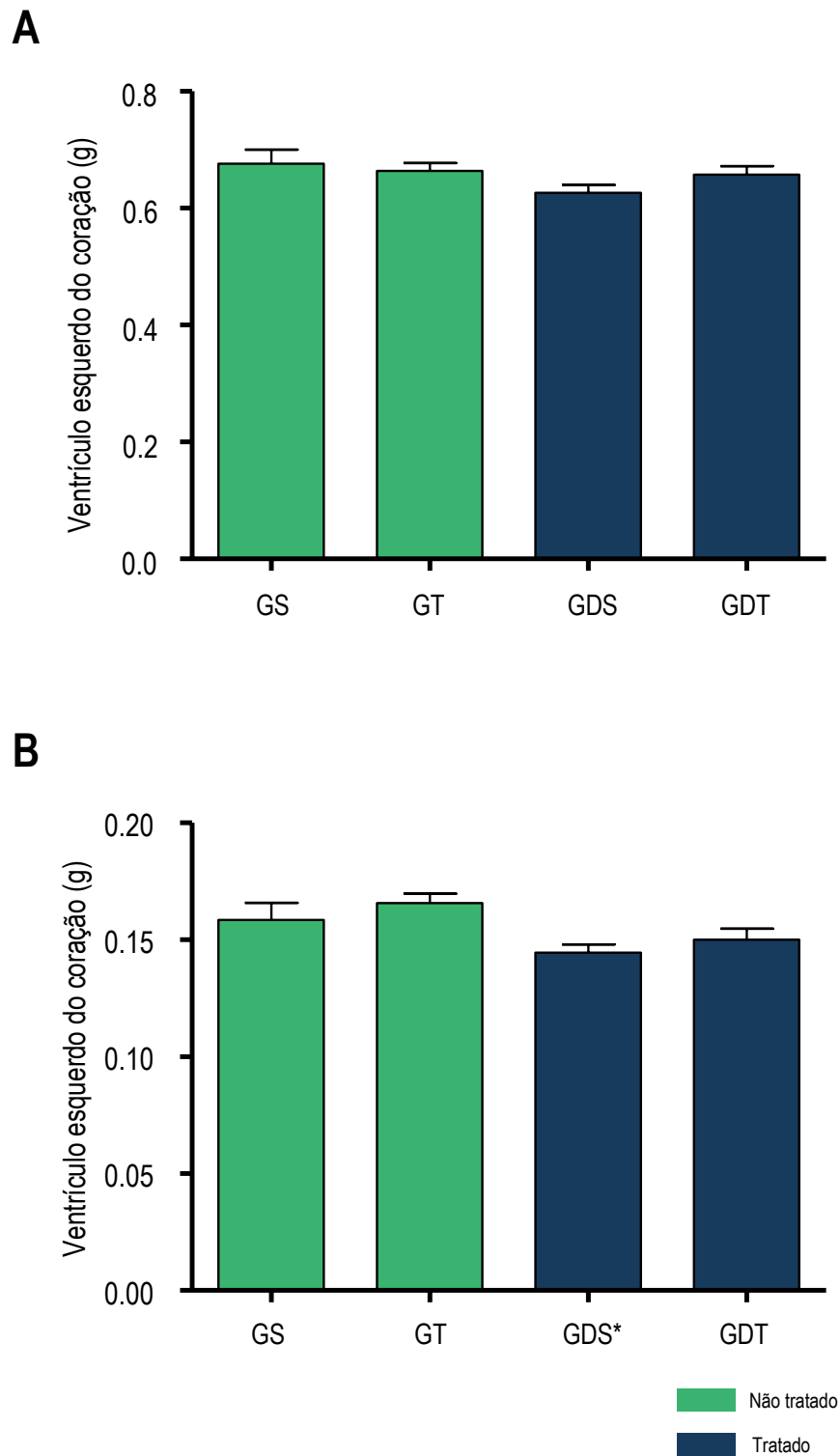


Fig. 3 – Efeito da corticoterapia e do exercício resistido sobre os pesos absoluto (Figura A) e seco (Figura B) do ventrículo esquerdo (n= 10 animais para cada grupo experimental). GS: grupo sedentário; GT: grupo treinado; GDS: grupo dexametasona sedentário; GDT: grupo dexametasona treinado. *p < 0,05 (diferença estatisticamente significativa): GT versus GDS.

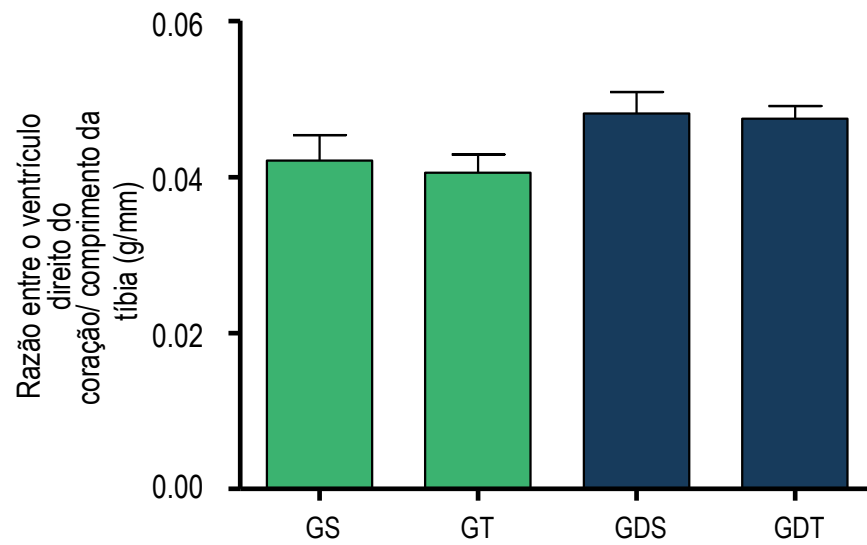
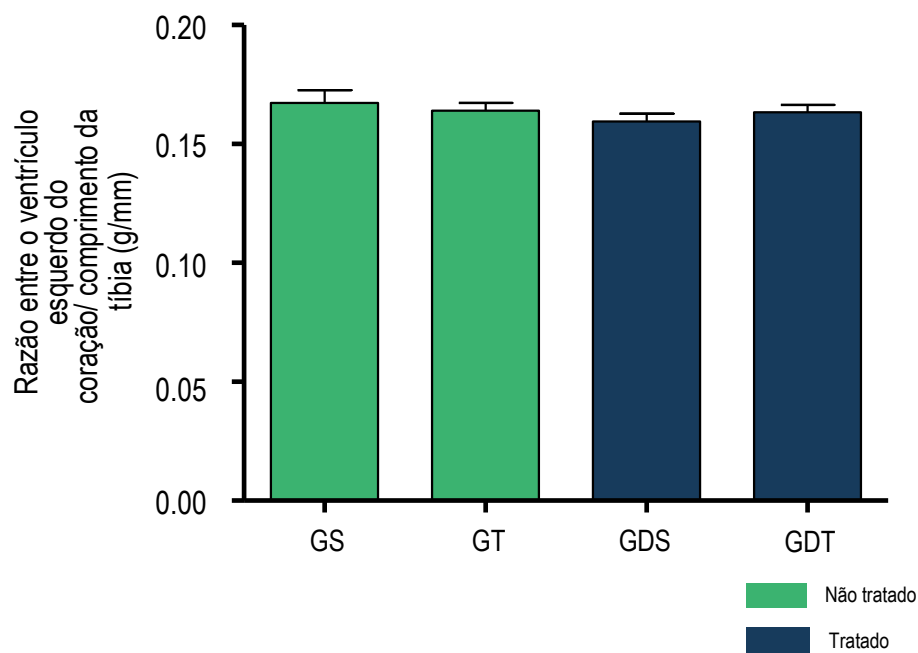
A**B**

Fig. 4 – Relação dos ventrículos direito (Figura A) e esquerdo (Figura B) com o comprimento da tibia (n= 10 animais para cada grupo experimental). GS: grupo sedentário; GT: grupo treinado; GDS: grupo dexametasona sedentário; GDT: grupo dexametasona treinado. *p < 0,05 (diferença estatisticamente significativa).

Discussão

De acordo com nossos resultados, foi constatado que 30 dias de administração de dexametasona ($0,2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{dia}^{-1}$) associado a prática do exercício físico resistido não foram capazes de alterar o peso absoluto do coração. Foi detectada uma alteração no ventrículo esquerdo entre os grupos GT e GDS, o que poderia ser consequência de uma hipertrofia fisiológica do ventrículo esquerdo causada pelo exercício, todavia vale ressaltar que após a normalização do peso do ventrículo esquerdo pelo comprimento da tíbia essa diferença deixou de existir.

É consenso na literatura os efeitos adversos ocasionados pelo uso crônico de glicocorticoides sintéticos (dexametasona) no metabolismo e morfologia de órgãos¹⁴⁻¹⁸. As alterações metabólicas e morfológicas podem ser evidenciadas em animais submetidos a doses de até $5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{dia}^{-1}$ de dexametasona^{4,8,19,20}. Desta forma, a partir desses artigos, optou-se por utilizar $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{dia}^{-1}$ de dexametasona.

Esperava-se no presente estudo que a dose de dexametasona associada ao exercício físico pudesse provocar uma alteração morfológica no coração, uma vez que o dexametasona e o exercício físico isoladamente são fatores determinantes para uma remodelação cardíaca. Roy e cols.¹⁹ que verificaram um aumento na massa do coração sobre o uso de dexametasona por 15 dias administrados consecutivamente ($35 \text{ µg}/100\text{g}$ de peso corporal). Esse aumento, segundo o autor, dar-se-á possivelmente, pelo aumento da expressão dos miRNAs ANP (Peptídeo natriurético atrial) e BNP (Peptídeo natriurético cerebral), importantes moléculas responsáveis pela hipertrofia do miocárdio, que podem ter contribuído para o aumento da remodelagem da matriz extracelular¹⁹. As razões para os resultados conflitantes não são claras, mas eles podem ser explicados devido a carga de treinamento ou a dose de dexametasona utilizada.

De uma forma geral, alterações na morfoarquitetura do coração podem estar associados a ajustes decorrentes de alterações da resposta vascular promovida por um desequilíbrio dos mediadores vasodiladores e/ou da concentração dos agentes contraturantes^{21,22}. Hoje sabe-se que adaptações cardíacas variam de acordo com o tipo de exercício realizado e podemos até

mesmo notar diferenças morfológicas entre atletas e não atletas²³. Cada tipo de exercício estimula uma determinada via intracelular que pode resultar na remodelação cardíaca em humanos, como também em modelos experimentais¹⁰.

Exercícios predominantemente aeróbios tendem a remodelar o ventrículo esquerdo de forma excêntrica com alargamento da câmara em resposta ao aumento do volume sanguíneo decorrente desta atividade²³. Tem sido dada atenção também ao ventrículo direito e os ajustes de sua arquitetura decorrente da prática de exercício. Em um treinamento aeróbio, o ventrículo direito se adapta de forma similar ao esquerdo aumentando sua capacidade de suportar grandes fluxos de sangue, em relação a hipertrofia ainda não foi demonstrado estar presente nesta região^{24,25}.

Em contrapartida, exercícios resistidos como o utilizado no presente estudo ainda tem sido alvo de controvérsias, é forte o discurso de que esse tipo de exercício seja capaz de realizar uma remodelação concêntrica do ventrículo esquerdo devido à resistência vascular sistêmica aplicada pela atividade²⁶. Todavia, recentes revisões e meta-análises tem demonstrado uma não consistência desse tipo de remodelação em atletas^{27,28}.

Conclusão

O exercício resistido quando praticado isoladamente e/ou associado ao tratamento com dexametasona não foram capazes de promover um ajuste no peso absoluto do coração. Nos parâmetros peso absoluto e secos dos ventrículos houve uma diferença significativa entre o grupo treinado e o grupo dexametasona sedentário, o que ao ser normalizado pelo comprimento da tíbia a diferença deixou de ser evidente. Sugerindo, que não houveram ajustes significativos sobre o peso do coração no modelo experimental utilizado.

Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pela Capes.

Referências

1. Wei X, Liu X, Rosenzweig A. What do we know about the cardiac benefits of exercise?. *Trends Cardiovas Med*. 2015;25(6):529-36.
2. Wilson MG, Ellison GM, Cable T. Basic Science behind the cardiovascular benefits of exercise. *Brit J Sport Med*. 2016;50:93-99.
3. Arbab-Zadeh A, Perhonen M, Howden E, Peshock RM, Zhang R, Adams-Huet B et al. Cardiac remodeling in response to 1 year of intensive endurance training. *Circulation*. 2014;130(24):2152-61.
4. Pinheiro CHJ, Sousa Filho WM, Oliveira Neto J, Marinho MJF, Motta Neto R, Smith MMRL, et al. Exercise prevents cardiometabolic alterations induced by chronic use of glucocorticoids. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(3):372-80.
5. Barel M, Perez OAB, Giozzet VA, Rafacho A, Bosqueiro JR, Amaral SL. Exercise training prevents hyperinsulinemia, muscular glycogen loss and muscle atrophy induced by dexamethasone treatment. *Eur J Appl Physiol*. 2010;108:999-1007.
6. Broersen LHA, Pereira AM, Jorgensen JOL, Dekkers OM. Adrenal insufficiency in corticosteroids use: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocr Metab*. 2015;100(6):2171-180.
7. Rodrigues RWP, Abrahin O, Sousa EC, Marçal AC. Efeito do exercício resistido de alta intensidade em ratos que receberam dexametasona. *Rev Bras Med Esporte*. 2016;22(3).
8. Dionísio TJ, Louzada JCA, Viscelli BA, Dionísio EJ, Martuscelli AM, Barel M, et al. Aerobic training prevents dexamethasone-induced peripheral insulin resistance. *Horm Metab Res*. 2014;46:484-9.

9. Lonser RR, Nieman L, Oldfield EH. Cushing's disease: pathobiology, diagnosis, and management. *J Neurosurg.* 2016;126(2):404-17.
10. Barauna VG, Belmonte Junior ML, Rosa LFBPC, Casarini DE, Krieger JE, Oliveira EM. Cardiovascular adaptations in rats submitted to a resistance-training model. *Clin Exp Pharmacol P.* 2005;32:249-54.
11. Tamaki T, Uchiyama S, Nakano S. A weight-lifting exercise model for inducing hypertrophy in the hindlimp muscles of rats. *Med Sci Sport Exer.* 1992;24(8):881-6.
12. Silva TLTB, Mota MM, Fontes MT, Araújo JES, Carvalho VO, Bonjardim LR, et al. Efeitos de uma sessão de exercício resistido sobre o músculo liso vascular de ratos hipertensos. *Arq Bras Cardiol.* 2015;105(2):160-7.
13. Severino C, Brizzi P, Solinas A, Secchi G, Maioli M, Tonolo G. Low-dose dexamethasone in the rat: a model to study insulin resistance. *Endocrinol Metab.* 2002;283(2):367-73.
14. Schakman O, Kalista S, Barbé C, Loumaye A, Thissen JP. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *Int J Biochem Cell B.* 2013;45(3):2163-72.
15. Geer EB, Islam J, Buettner C. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance: focus on adipose tissue function and lipid metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;43(1):75-102.
16. Macedo AG, Krug ALO, Herrera NA, Zago AS, Rush JWE, Amaral SL. Low-intensity resistance training attenuates dexamethasone-induced atrophy in the flexor hallucis longus muscle. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;143:357-64.
17. Ferraù F, Korbonits M. Metabolic comorbidities in cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(4):133-57.

18. Bodine SC, Furlow JD. Glucocorticoids and skeletal muscle. *Adv Exp Med Biol.* 2015;872:145-76.
19. Roy SG, De R, Mukherjee D, Chander V, Konar A, Bandyopadhyay D, et al. Excess of glucocorticoid induces cardiac dysfunction via activating angiotensin II Pathway. *Cell Physiol Biochem.* 2009;24:01-10.
20. Dantas REA, Souza KS, Santos DM, Feitosa VLC, Fioretto ET, Aires MB, et al. Morphological alterations in the heart and aorta of rats treated with glucocorticoids. *J Morphol Sci.* 2015;32(4):231-5.
21. Mota, MM, Silva TLTB, Barreto AS, Fontes MT, Oliveira ACC, Santos MRV. Treinamento aeróbio previne alterações na vasodilatação dependente do endotélio em ratos diabéticos. *Rev. Educ. Fis/UEM.* 2013;24(3):423-32.
22. Davel AP, Victorio JA, Delbin MA, Fukuda LE, Rossoni LV. Enhanced endothelium-dependent relaxation of rat pulmonary artery following β -adrenergic overstimulation: Involvement of the NO/Cgmp/VASP pathway. *Life Sci.* 2015;125:49-56.
23. Castanheira J, Santos JV, Duarte J, Vaz V, Figueiredo AJ, Leite N, et al. Morfologia do ventrículo esquerdo em adolescentes: Comparação entre atletas e não atletas. *Rev Bras Med Esporte.* 2014;20(6).
24. Pagourelas ED, Kouidi E, Efthimiadis GK, Deligiannis A, Geleris P, Vassilikos V. Right atrial and ventricular adaptations to training in male Caucasian athletes: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2013;26(11):1344-52.
25. Kovacs R, Baggish AL. Cardiovascular adaptation in athletes. *Trends Cardiovasc Med.* 2016;26(1):46-52.

26. Baggish AL, Wang F, Weiner RB, Elinoff JM, Tournoux F, Boland A, et al. Training-specific changes in cardiac structure and function: a prospective and longitudinal assessment of competitive athletes. *J Appl Physiol*. 2008;104:1121-28.
27. Naylor LH, George K, O'Driscoll G, Green DJ. The athlete's heart: a contemporary appraisal of the 'Morganroth Hypothesis'. *Sports Med*. 2008;38(1): 69-90.
28. Utomi V, Oxborough D, Whyte GP, Somauroo J, Sharma S, Shave R. Systematic review and meta-analysis of training mode, imaging modality and body size influences on the morphology and function of the male athlete's heart. *Heart*. 2013;99(23):1727-33.

ARTIGO 2

(Formatação conforme as normas para submissão de artigos da *Revista Andaluza de Medicina del Deporte*)

ISSN: 1888-7546

Qualis: B1 (Educação Física)

**EXERCISE ASSOCIATED WITH CHRONIC USE OF GLUCOCORTICOIDS: A
REVIEW**

Sandro Leão Matos; Rejane Walessa Pequeno Rodrigues; Odilon Salim Costa
Abrahin; Anderson Carlos Marçal

ABSTRACT

Exogenous glucocorticoids are one of the most used drugs all over the world and are widely used to the treatment of several pathological terms. Its chronic use and/or indiscriminate is associated with alterations of endocrine nature or alterations in the carbohydrates metabolism, lipids and calcium. The physical exercise is an important non-pharmacological resource able to assist in the attenuation of these complications derivative of the excessive use of glucocorticoids. The goal of this study was to evaluate in the literature the adjustment encouraged by the resisted exercise on the submitted organism to the treatment with glucocorticoids. For that, it was done a literature revision in the databases PubMed®, SciELO®, DIALNET® and LILACS® using the terms glucocorticoids, skeletal muscle, liver, heart, diabetes, hypertension, exercise, resisted training, aerobic training, and metabolism. The physical exercise can attenuate the chronic complications caused by glucocorticoids excess as glycemic modulation, adjustment in the left ventricle morphology.

KEY WORDS: exercise; hormones; glucocorticoids; metabolism

Introduction

Glucocorticoids (GCs) are steroid molecules naturally produced and secreted by the adrenal cortex that can be synthesized and used to treat inflammatory diseases as rheumatic pathologies and even some forms of cancer, being one of the most prescribed drugs in the world.¹ However, high doses or chronic use can cause adverse effects including hyperglycemia, dyslipidemia and hypertension.²

In an attempt to reduce the side effects of GCs, various therapies have been used, such as conduct intervals on the use of drugs, supplementation with vitamin D3 and calcium.³ In addition to these therapies, exercise has been used to prevent complications that chronic use of GCs cause, such as hypertension, diabetes and heart disease.⁴

Exercise is touted as a good health promoter to its practitioners, promoting improvement in cardiorespiratory fitness, circulatory, immune system, among others, reducing factors and risks that a sedentary lifestyle can cause⁵ and in some cases even improves the life quality of patients suffering with cancer.⁶ A well-structured exercise program combined with conventional treatment is a key factor in the improvement of a number of diseases such as diabetes, obesity, hypertension, among others.^{7,8}

Thus, the aim of this study was to accomplish a revision in the literature to investigate the effects of resisted exercise in altered metabolic conditions by the use of glucocorticoids.

Method

Articles were analyzed in English and Spanish published in the period from 2006 to 2016 mainly published in the databases PubMed®, SciELO®, DIALNET® and LILACS®. Intervention and descriptive Studies, as well as literature revisions, systematic and goal-analyses on the effect that the exercise has on patients with derivative complications from the excessive use of glucocorticoids.

The following terms were adopted of individual form and/or combined for the articles search: Glucocorticoids, skeletal muscle, liver, heart, diabetes, hypertension, exercise, resisted training, aerobic training, and metabolism.

The studies selection based on following inclusion criteria: Descriptive studies; Intervention studies; Revision studies; adult and senior participants. Articles were excluded from the analyses that: They were in other languages but English or Spanish; they were published in previous years to 2006. Therefore, the work focus was to analyze the effects of the physical exercise and its relation with the complications from the excessive use of glucocorticoids in adults and elderly.

Discussion

Glucocorticoid Action

In the various conditions of stress and in pathological conditions and exercise, GCs act on skeletal muscle by altering the metabolism of glucose and protein.⁹ GCs catabolize proteins towards proteolytic decreasing the transport of amino acids into the muscle by inhibiting protein synthesis¹⁰ and can cause muscle atrophy due to changes in the protein expression of growth factors that control the development of muscle mass.¹¹ Consequently, the liver captures the free amino acids, where they work as a substrate for gluconeogenesis, to maintain the serum glucose levels.⁹

Wang et al.¹² in a study using animal models concluded that the signaling pathway of myostatin is linked to muscle catabolism induced by GCs on initial exposure to the substance, but this would not be the primary route of elimination of protein synthesis induced by GCs.¹²

In the liver, GCs act making significant changes, leading to a rise in blood glucose, working in production and decrease in glucose uptake.¹³ GCs are known inducers of glucose homeostasis changes, stimulating hepatic gluconeogenesis through activation of the glucocorticoid receptor, which leads the occurrence of a stimulation of the expression of glucose-

6 phosphatase and phosphoenolpyruvate carboxylase (PEPCK), enzymes which play an important role in this cascade of insulin resistance conditions caused by excessive GCs.¹⁴

In glucose metabolism, administration of high doses of glucocorticoids promote changes on glucose uptake mediated by insulin and / or the sensitivity to this hormone in different tissue areas. It was observed that the degree of phosphorylation of IR, IRS-1 and IRS-2 and the enzyme activity of PI 3-kinase are amended with exogenous glucocorticoids.¹⁵ Indiscriminate use of glucocorticoids also affects pancreas and its β cells, altering the insulin peak on postprandial period through an abnormal secretion by these cells.¹⁶ In a study in which mice were subjected for five days to high doses of dexamethasone, it was found that there was an induction of proliferation of pancreatic β cells, thus generating hyperinsulinemia and insulin resistance.¹⁷ Thus, it was well established as the steroid-induced hyperglycemia has clinical implications both in already diabetic patients as those without the disease.¹⁸

Cardiovascular System

The excessive use of glucocorticoids also induces cardiovascular disorders such as hypertension,¹⁹ hyperglycemia, increased levels of triglycerides and reduced HDL levels.²⁰ The effects related to hypertension are due in part to the action of GCs on receptors responsive to mineralocorticoid (these are a group of proteins that act in electrolyte regulation of the body, aldosterone is the main endogenous hormone that category), contributing to increased sodium retention and increased blood pressure.¹⁹ Furthermore, high doses of GC was seen as a factor of increased expression of mineralocorticoid receptors on endothelial cells.²¹

In addition to this increase in blood pressure, GCs may also relate to increased visceral fat have a direct impact on increased cardiovascular risk reaching outcomes such as stroke and the development of diabetes mellitus.²²

These physiological factors show that glucocorticoids act on tissues in several different ways and chronic use of the same may have deleterious effects (Adapted from²³) (Figure 1)

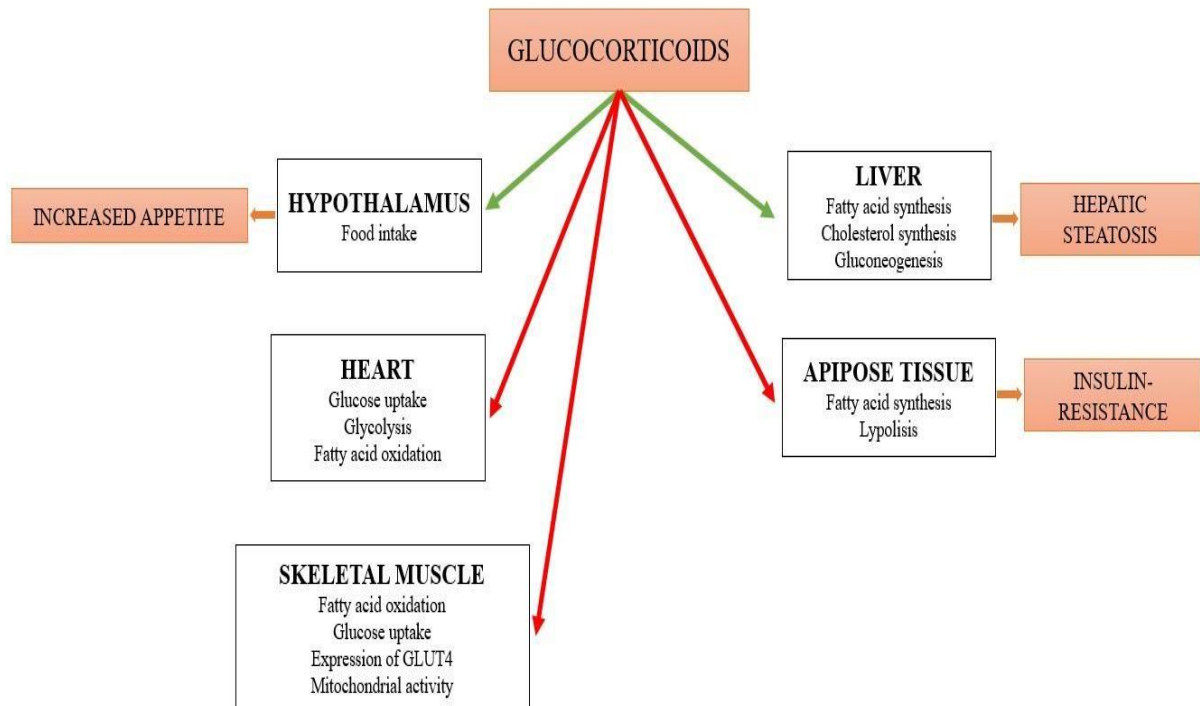


Figure 1. Action of glucocorticoids in different tissues. Glucocorticoids stimulate (green arrow) the hypothalamus and liver causing an increase in appetite and hepatic steatosis, while inhibiting (red arrow) some reactions altering insulin resistance, glucose uptake, GLUT4 expression, fatty acid oxidation and mitochondrial activity. Adapted from.²³

Table 1. Effects of different types of exercise on changes in the body that may come from treatment with glucocorticoids

Referência	Alterations	Exercise	Major adjustments arising from exercise
Gan, 2013 [32]	Glucose Metabolism	Resistance	Increase glucose uptake and glycogen accumulation
Booth, 2015 [33]	Glucose Metabolism	Aerobic	Increase glucose oxidation capacity
Tao, 2015 [34]	Cardiovascular	Resistance/Aerobic	Increased the production of IGF-1
Pedersen, 2015 [35]	Cardiovascular	Resistance/Aerobic	Reduces the risk of acquiring cardiovascular diseases
Gordon, 2014 [36]	Lipid Profile	Resistance/Aerobic	Increased HDL-C, no change in LDL-C
Hedge, 2015 [38]	Arterial hypertension	Resistance/Aerobic	Prevents / reduces left ventricular hypertrophy
Pitsavos, 2011 [39]	Arterial hypertension	Aerobic	Left ventricular mass reduction in hypertension

Exercise and complications of chronic glucocorticoid

Table 1 sums up the effects that the exercise can have on the resulting alterations of an inappropriate use of glucocorticoids.

The transport of glucose into the muscle fibers is regulated primarily by insulin and similar factors to this hormone, such as IGFs, which together with these two molecules stimulate a number of receptors to capture circulating glucose.²⁴ The transport of GLUT4 to the cell surface region of the membrane is also made through the muscle contraction from exercise.²⁵

It is known that systemic inflammation characterized by high levels of inflammatory cytokines are the main cause of the development and progression of chronic diseases such as type 2 diabetes, hypertension, chronic heart disease.^{26,27} As the glucocorticoids, the exercise also practices anti-inflammatory action through the contraction of the skeletal muscle that increases the anti-inflammatory cytokines production, expression and liberation that act by the autocrine and endocrine system reducing the inflammation, encouraged by the aerobic exercise,²⁸ anaerobic²⁹ or concurrent.³⁰

The practice of systematic and regular exercise promote an improvement in the response to insulin through a facilitation in the phosphorylation of proteins that initiate actions of the hormone and this occurs concomitantly with an increase in the synthesis of glucose transporters.³¹ The aerobic and anaerobic exercises also act in the muscular fibers, increasing and facilitating the capitation of glucose independent from insulin signaling.^{32,33} Moreover, it is related in the literature that the exercise acts on cardiomyocytes by increasing the production of growth factor-like isoform 1 insulin (IGF-1) which besides having a cardioprotective effect acts in a better distribution and uptake of glucose by the muscle.³⁴ One of the many changes resulting from chronic use of GCs is obesity and its complications. The exercise (aerobic, resistance or concurrent) performed regularly and systematically helps reduce abdominal fat, which reduces cardiovascular disease risk index.³⁵ These effects have a direct impact on the lipid profile, and some authors report that an exercise program (both aerobic and resistance) was able to improve the LDL-C levels and HDL-C and blood pressure in obese diabetic subjects.³⁶ It is known that

physical exercise acts by increasing mitochondrial density and stimulating the lipase hormone sensitive enzyme enhancing oxidation of lipids.³⁷ These results suggest that the mitochondrial density increase and the synthesis and/or the enzymes activity degree are responsible for the lipids oxidation increase encouraged by the aerobic exercise.³⁷

Another effect arising from excessive use of GCs is hypertension, exercise acts in this case through a cardiac remodeling, can prevent or even regress cases of left ventricular hypertrophy.³⁸ In hypertensive subjects, aerobic exercises performed in cycle ergometer for 16 weeks had reduced left ventricular mass compared to control group.³⁹ A well-structured aerobic exercise program can lead healthy individuals to a hypertrophy of the left ventricle, which according to Fernandes et al.⁴⁰, these adjustments encouraged by the exercise are beneficial and physiologic when compared with the side effects caused by chronic use of glucocorticoids.

About prevention, in a cohort study of more than 400 people with stage 1 hypertension, exercise was able to reduce the risk of left ventricular hypertrophy.⁴¹ Patients in sedentary control group showed a significant increase in left ventricular mass compared to that practiced physical activity.⁴¹ Reduced left ventricular mass is associated with better cardiovascular capacity, which prevents cardiac events in up to 4.8 years.³⁸ Figure 2 illustrates an exercise benefit summary on the complications from of the glucocorticoids excess.

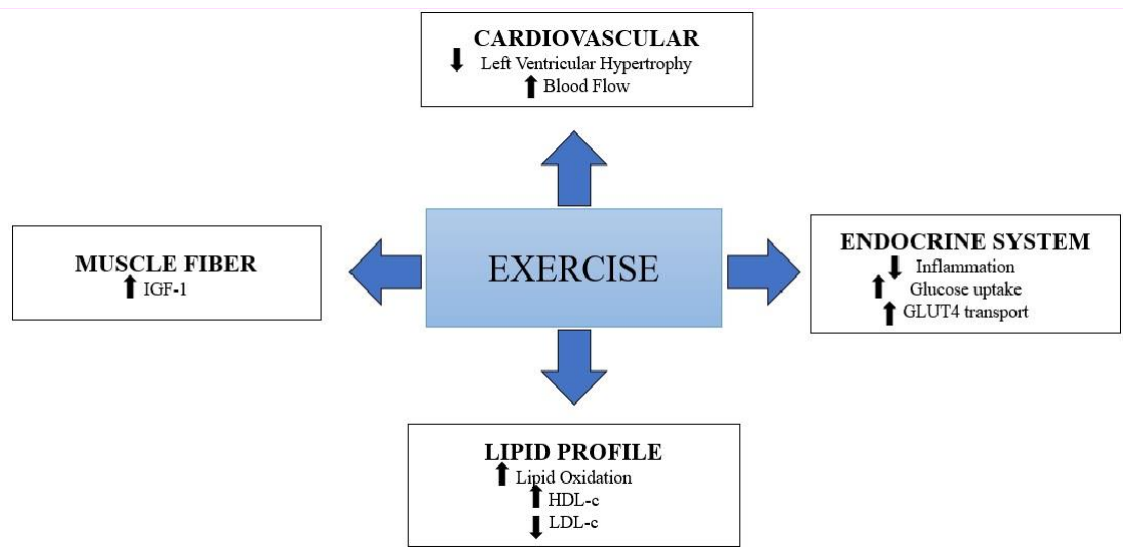


Figure 2. Benefits of regular and systematic practice of physical exercise in patients with excessive use of glucocorticoids.

Conclusions

The glucocorticoids excess when used in chronic terms has negative effects on the organism, being able to lead to metabolic complications. The regular exercise acts directly in favorable physiologic adjustment to the individual and can be adopted as treatment or prevention way of resultant disturbance use of this hormone, associating always to the traditional treatment for the health promotion and life quality.

References

1. Narayanan S, Srivinas S, Feldman D. Androgen-glucocorticoid interactions in the era of novel prostate cancer therapy. *Nat Rev Urol*. 2015;13:47-60.
2. Pinheiro CHJ, Sousa Filho WM, Oliveira Neto J, Marinho MJF, Motta Neto R, Smith MMRL, et al. Exercise prevents cardiometabolic alterations induced by chronic use of glucocorticoids. *Arq Bras Cardiol*. 2009;93(3):372-380.
3. Hochberg Z, Pacak K, Chrousos G. Endocrine withdrawal syndromes. *Endocr Rev*. 2003;24(4):523-538.
4. Pauli JR, Souza L, Rogatto G, Gomes R, Luciano E. Glucocorticoids and metabolic syndrome: favorable aspects of physical exercise in this pathophysiology. *Rev Port Cien Desp*. 2006;6(2):217-228.
5. Pauli JR, Souza LS, Zago AS, Gobbi S. Influência de 12 anos de prática de atividade física regular em programa supervisionado para idosos. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum*. 2009;11(3):255-260.
6. Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, Geigle P, Gotay C. Are exercise programs effective for improving health-related quality of life among cancer survivors? A systematic review and meta-analysis. *Oncol Nurs Forum*. 2014;41(6):326-342.
7. Kemmler W, Haberle L, Von Stengel S. Effects of exercise on fracture reduction in older adults. *Osteoporos Int*. 2013;24(7):1937-1950.
8. Stevens JW, Khunti K, Harvey R, Johnson M, Preston L, Woods HB, et al. Preventing the progression to type 2 diabetes mellitus in adults at high risk: a systematic review and network meta-analysis of lifestyle, pharmacological and surgical interventions. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;107(3):320-331.
9. Bodine SC, Furlow JD. Glucocorticoids and skeletal muscle. *Adv Exp Med Biol*. 2015;872:145-176.
10. Schakman O, Kalista S, Barbé C, Loumaye A, Thissen JP. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *Int J Biochem Cell B*. 2013;45(10):2163-2172.

11. Schakman O, Gilson H, Thissen JP. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. *J Endocrinol*. 2008;197:1-10.
12. Wang R, Jiao H, Zhao J, Wang X, Lin H. Glucocorticoids enhance muscle proteolysis through a myostatin-dependent pathway at the early stage. *PLoS ONE*. 2016;11(5).
13. De Guia RM, Rose AJ, Herzig S. Glucocorticoid hormones and energy homeostasis. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2016;19(2):117-128.
14. Van Raalte DH, Ouwens DM, Diamant M. Novel insights into glucocorticoid-mediated diabetogenic effects: towards expansion of therapeutic options?. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(2):81-93.
15. Carvalho CRO, Saad MJA. Insulin resistance by glucocorticoids: molecular mechanisms investigation. *Arq Bras Endocrinol*. 1998;42(1):13-21.
16. Liu X, Turban S, Carter RN, Ahmad S, Ramage L, Webster SP, et al. β -cell-specific glucocorticoid reactivation attenuates inflammatory β -cell destruction. *Front Endocrinol*. 2014;5:165.
17. Rafacho A, Cestari TM, Toboga SR, Boschero AC, Bosqueiro JR. High doses of dexamethasone induce increased β -cell proliferation in pancreatic rat islets. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2009;296(4):681-689.
18. Kwon S, Hermayer KL. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Am J Med Sci*. 2013;345(4):274-277.
19. Swart AC, Smith C. Modulation of glucocorticoid, mineralocorticoid and androgen production in H295 cells by Trimesemine™, a mesembrine-rich scelerium extract. *J Ethnopharmacol*. 2016;177:35-45.
20. Fardet L, Cabane J, Kettaneh A, Lebbé C, Flahault A. Corticosteroid-induced lipodystrophy is associated with features of the metabolic syndrome. *Rheumatology*. 2007;46:1102-1106.
21. Wang XY, Chen XL, Wang L, Chen HW. High-dose glucocorticoids increases the expression of mineralocorticoid receptor in vascular endothelial cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19:4314-4323.

22. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Risk of cardiovascular events in people prescribed glucocorticoids with iatrogenic cushing's syndrome: cohort study. *BMJ*. 2012;345.
23. Ferrau F, Korbonits M. Metabolic comorbidities in cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(4):133-157.
24. Poloz Y, Stambolic V. Obesity and cancer, a case for insulin signaling. *Cell Death and Disease*. 2015;6:2037.
25. Caree, GD. Mechanisms for greater insulin-stimulated glucose uptake in normal and insulin-resistant skeletal muscle after acute exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015;309:949-959.
26. Fonseca SF, Mendonça VA, Teles MC, Ribeiro VGC, Tossige-Gomes R, Neves CDC, et al. Inflammatory cytokines and plasma redox status responses in hypertensive subjects after heart exposure. *Braz J Med Biol Res*. 2016;49(3).
27. Pop-Busui R, Ang L, Holmes C, Gallagher K, Feldman EL. Inflammation as a therapeutic target for diabetic neuropathies. *Curr Diab Rep*. 2016;16:29.
28. Kadoglou NPE, Iliadis F, Angelopoulou N, Perrea D, Ampatzidis G, Liapis CD, et al. The anti-inflammatory effects of exercise training in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14(6):837-843.
29. Balducci S, Zanuso S, Nicolucci A, Fernando F, Cavallo S, Cardelli P, et al. Anti-inflammatory effect of exercise training in subjects with type 2 diabetes and the metabolic syndrome is dependent on exercise modalities and independent of weight loss. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010;20(8):608-617.
30. Karstoft K, Pedersen BK. Exercise and type 2 diabetes: focus on metabolism and inflammation. *Immunol Cell Biol*. 2016;94(2):146-150.
31. Luciano E, Carneiro EM, Carvalho CRO, Carvalheira JBC, Peres SB, Reis MAB, et al. Endurance training improves responsiveness to insulin and modulates insulin signal transduction through the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-1 pathway. *Eur J Endocrinol*. 2002;147:149-157.

32. Gan Z, Rumsey J, Hazen BC, Lai L, Leone TC, Vega RB, et al. Nuclear receptor/microRNA circuitry links muscle fiber type to energy metabolism. *J Clin Invest.* 2013;123(6):2564-2575.
33. Booth FW, Rueggsegger GN, Toedebusch RG, Yan Z. Endurance exercise and the regulation of skeletal muscle metabolism. *Proq Mol Biol Transl Sci.* 2015;135:129-151.
34. Tao L, Bei Y, Zhang H, Xiao J, Li X. Exercise for the heart: signaling pathways. *Oncotarget.* 2015;6(25):20773-20784.
35. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine – evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports.* 2015;25(3):1-72.
36. Gordon B, Chen S, Durstine JL. The effects of exercise training on the tradicional lipid profile and beyond. *Curr Sports Med Rep.* 2014;13(4):253-259.
37. Jordy AB, Kiens B. Regulation of exercise-induced lipid metabolism in skeletal muscle. *Exp Physiol.* 2014;99(12):1586-1592.
38. Hedge SM, Solomon SD. Influence of physical activity on hypertension and cardiac structure and function. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(10):77.
39. Pitsavos C, Chrysoshoou C, Koutroumbi M, Aggeli C, Kourlaba G, Panagiotakos D, et al. The impact of moderate aerobic physical training on left ventricular mass, exercise capacity and blood pressure response during treadmill testing in borderline and mildly hypertensive males. *Hellenic J Cardiol.* 2011;52(1):6-14.
40. Fernandes T, Baraúna VG, Negrão CE, Phillips MI, Oliveira EM. Aerobic exercise training promotes physiological cardiac remodeling involving a set of microRNAs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015;309(4):543-552.
41. Palatini P, Visentin P, Dorigatti F, Guarnieri C, Santonastaso M, Cozzio S, et al; HARVEST Study Group. Regular physical activity prevents development of left ventricular hypertrophy in hypertension. *Eur Heart J.* 2009;30(2):225-232.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A prática regular de atividade física contribui de forma favorável para conter ou prevenir avanços nas complicações provenientes do uso crônico e indiscriminado de glicocorticoides, esse mau uso pode afetar diretamente o sistema cardiovascular. O exercício resistido, associado ao uso de dexametasona não foi capaz de alterar a maioria dos tecidos cardíacos avaliados tendo apenas uma influência no ventrículo esquerdo o que deixou de existir após normalização da amostra através do comprimento da tíbia.

ANEXO A – Comprovante de submissão (Artigo 1)



SOCIEDADE
BRASILEIRA DE
CARDIOLOGIA



[Home](#)
[Envio de Artigos](#)
[Artigos](#)
[Caixa de Mensagens](#)
[Alteração Cadastral](#)
[Contato](#)
[Formulários](#)

Bem-vindo Sandro Leão Matos [
 [Autor](#)
]
 [Sair](#)

Enviar Artigo (Edição)

Artigos por Status:

Todos ▾

Pesquisar

Nº do Artigo	Título	Enviado em	Status
8894	RESISTANCE TRAINING ASSOCIATED WITH DEXAMETHASONE DOES NOT PROMOTE CHANGES IN THE HEART AND VENTRICLES OF RATS	20/03/2017 10:53:06	Novo [Acompanhamento do Artigo]



SOCIEDADE
BRASILEIRA DE
CARDIOLOGIA



[Home](#)
[Envio de Artigos](#)
[Artigos](#)
[Caixa de Mensagens](#)
[Alteração Cadastral](#)
[Contato](#)
[Formulários](#)

Bem-vindo Sandro Leão Matos [
 [Autor](#)
]
 [Sair](#)

Acompanhamento do Artigo

Data de Envio: 20/03/2017 10:53:06
Nº do Artigo: 8894
Enviado por: Sandro Leão Matos
Artigos: EXERCÍCIO RESISTIDO ASSOCIADO AO USO DE DEXAMETASONA NÃO PROMOVE ALTERAÇÃO NO PESO DO CORAÇÃO E DOS VENTRÍCULOS DE RATOS
status: Novo [Clique aqui para ver o artigo](#)

ANEXO B – Instruções da revista aos autores (Artigo 1)

ARQUIVOS BRASILEIROS DE CARDIOLOGIA

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

1. Os Arquivos Brasileiros de Cardiologia (Arq Bras Cardiol) são uma publicação mensal da Sociedade Brasileira de Cardiologia, indexada no Cumulated Index Medicus da National Library of Medicine e nos bancos de dados do MEDLINE, EMBASE, LILACS, Scopus e da SciELO com citação no PubMed (United States National Library of Medicine) em inglês e português.

2. Ao submeter o manuscrito, os autores assumem a responsabilidade de o trabalho não ter sido previamente publicado e nem estar sendo analisado por outra revista. Todas as contribuições científicas são revisadas pelo Editor-Chefe, pelo Supervisor Editorial, Editores Associados e pelos Membros do Conselho Editorial. Só são encaminhados aos revisores os artigos que estejam rigorosamente de acordo com as normas especificadas. Os trabalhos também são submetidos à revisão estatística, sempre que necessário. A aceitação será na originalidade, significância e contribuição científica para o conhecimento da área.

3. Seções

3.1. Editorial: todos os editoriais dos Arquivos são feitos através de convite. Não serão aceitos editoriais enviados espontaneamente.

3.2. Carta ao Editor: correspondências de conteúdo científico relacionadas a artigos publicados na revista nos dois meses anteriores serão avaliadas para publicação. Os autores do artigo original citado serão convidados a responder.

3.3. Artigo Original: os Arquivos aceitam todos os tipos de pesquisa original na área cardiovascular, incluindo pesquisas em seres humanos e pesquisa experimental.

3.4. Revisões: os editores formulam convites para a maioria das revisões. No entanto, trabalhos de alto nível, realizados por autores ou grupos com histórico de publicações na área serão bem-vindos. Não serão aceitos, nessa seção, trabalhos cujo autor principal não tenha vasto currículo acadêmico ou de publicações, verificado através do sistema Lattes (CNPQ), Pubmed ou SciELO. Eventualmente, revisões submetidas espontaneamente poderão ser reclassificadas como "Atualização Clínica" e publicadas nas páginas eletrônicas, na internet (ver adiante).

3.5. Comunicação Breve: experiências originais, cuja relevância para o conhecimento do tema justifique a apresentação de dados iniciais de pequenas séries, ou dados parciais de ensaios clínicos, serão aceitos para avaliação.

3.6. Correlação Anátomo-Clínica: apresentação de um caso clínico e discussão de aspectos de interesse relacionados aos conteúdos clínico, laboratorial e anátomo-patológico.

3.7. Correlação Clínico-Radiográfica: apresentação de um caso de cardiopatia congênita, salientando a importância dos elementos radiográficos e/ou clínicos para a consequente correlação com os outros exames, que comprovam o diagnóstico. Ultima-se daí a conduta adotada.

3.8. Atualização Clínica: essa seção busca focar temas de interesse clínico, porém com potencial de impacto mais restrito. Trabalhos de alto nível, realizados por autores ou grupos com histórico de publicações na área serão aceitos para revisão.

3.9. Relato de Caso: casos que incluam descrições originais de observações clínicas, ou que representem originalidade de um diagnóstico ou tratamento, ou que ilustrem situações pouco frequentes na prática clínica e que mereçam uma maior compreensão e atenção por parte dos cardiologistas serão aceitos para avaliação.

3.10. Imagem Cardiovascular: imagens clínicas ou de pesquisa básica, ou de exames complementares que ilustrem aspectos interessantes de métodos de imagem, que esclareçam mecanismos de doenças cardiovasculares, que ressaltam pontos relevantes da fisiopatologia, diagnóstico ou tratamento serão consideradas para publicação.

3.11. Ponto de Vista: apresenta uma posição ou opinião dos autores a respeito de um tema científico específico. Esta posição ou opinião deve estar adequadamente fundamentada na literatura ou em sua experiência pessoal, aspectos que irão ser a base do parecer a ser emitido.

4. Processo de submissão: os manuscritos deverão ser enviados via internet e sistema, disponível no endereço:
<http://www.arquivosonline.com.br/2013/submissao>

5. Todos os artigos devem vir acompanhados por uma carta de submissão ao editor, indicando a seção em que o artigo deva ser incluído (vide lista acima), declaração do autor de que todos os coautores estão de acordo com o conteúdo expresso no trabalho, explicitando ou não conflitos de interesse* e a inexistência de problemas éticos relacionados.

6. Todos os manuscritos são avaliados para publicação no menor prazo possível, porém, trabalhos que mereçam avaliação especial para publicação acelerada ("fast-track") devem ser indicados na carta de submissão ao editor.

7. Os textos e as tabelas devem ser editados em word e as figuras e ilustrações devem ser anexados em arquivos separados, na área apropriada do sistema. Figuras devem ter extensão JPEG e resolução mínima de 300 DPI. As Normas para Formatação de Tabelas, Figuras e Gráficos encontram-se em

http://www.arquivosonline.com.br/publicacao/informacoes_autores.asp/
http://publicacoes.cardiol.br/pub_abc/autor/pdf/manual_de_formatacao_abc.pdf

8. Conflito de interesses: quando existe alguma relação entre os autores e qualquer entidade pública ou privada que pode derivar algum conflito de interesse, essa possibilidade deve ser comunicada e será informada no final do artigo. Enviar a Declaração de Potencial Conflito de Interesses para revista@cardiol.br, colocando no assunto número do artigo. Acesse: http://www.arquivosonline.com.br/pdf/conflito_de_interesse_abc_2013.pdf

9. Formulário de contribuição do autor: o autor correspondente deverá completar, assinar e enviar por e-mail (revista@cardiol.br – colocar no assunto número do artigo) os formulários, explicitando as contribuições de todos os participantes, que serão informadas no final do artigo. Acesse: http://www.arquivosonline.com.br/pdf/formulario_contribuicao_abc_2013.pdf

10. Direitos Autorais: os autores dos artigos aprovados deverão encaminhar para os Arquivos, previamente à publicação, a declaração de transferência de direitos autorais assinada por todos os coautores (preencher o formulário da página http://publicacoes.cardiol.br/pub_abc/autor/pdf/Transferencia_de_Direitos_Autorais.pdf e enviar para revista@cardiol.br, colocando no assunto número do artigo).

11. Ética

11.1. Os autores devem informar, no texto e/ou na ficha do artigo, se a pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa de sua instituição em consoante à Declaração de Helsinki.

11.2. Nos trabalhos experimentais envolvendo animais, os autores devem indicar se os procedimentos seguidos seguiram os padrões éticos do comitê responsável por experimentação humana (institucional e nacional) e da Declaração de Helsinki de 1975, revisada em 2008. Se houver dúvida quanto à realização da pesquisa em conformidade com a Declaração de Helsinki, os autores devem explicar as razões para sua abordagem e demonstrar que o corpo de revisão institucional explicitamente aprovou os aspectos duvidosos do estudo. Ao relatar experimentos com animais, os autores devem indicar se as diretrizes institucionais e nacionais para o cuidado e uso de animais de laboratório foram seguidas.

11.3. Nos trabalhos experimentais envolvendo seres humanos, os autores devem indicar se os procedimentos seguidos seguiram os padrões éticos do comitê responsável por experimentação humana (institucional e nacional) e da Declaração de Helsinki de 1975, revisada em 2008. Se houver dúvida quanto à realização da pesquisa em conformidade com a Declaração de Helsinki, os autores devem explicar as razões para sua abordagem e demonstrar que o corpo de revisão institucional explicitamente aprovou os aspectos duvidosos do estudo. Estudos realizados em humanos devem estar de acordo com os padrões éticos e com o devido consentimento livre e esclarecido dos participantes conforme Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do

Ministério da Saúde (Brasil), que trata do Código de Ética para Pesquisa em Seres Humanos e, para autores fora do Brasil, devem estar de acordo com *Committee on Publication Ethics (COPE)*.

12. Ensaios clínicos

12.1. O *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)* e a Organização Mundial da Saúde (OMS) acredita que é importante promover uma base de dados de estudos clínicos abrangente e disponível publicamente. O ICMJE define um estudo clínico como qualquer projeto de pesquisa que prospectivamente designa seres humanos para intervenção ou comparação simultânea ou grupos de controle para estudar a relação de causa e efeito entre uma intervenção médica e um desfecho relacionado à saúde. As intervenções médicas incluem medicamentos, procedimentos cirúrgicos, dispositivos, tratamentos comportamentais, mudanças no processo de atendimento, e outros.

12.2. O número de registro do estudo deve ser publicado ao final do resumo. Serão aceitos qualquer registro que satisfaça o ICMJE, ex. <http://clinicaltrials.gov/>. A lista completa de todos os registros de ensaios clínicos pode ser encontrada no seguinte endereço: <http://www.who.int/ictip/network/primary/en/index.html>.

12.3. Os ensaios clínicos devem seguir em sua apresentação as regras do CONSORT STATEMENT. Acesse <http://www.consort-statement.org/consort-statement/>

13. Citações bibliográficas: os Arquivos adotam as Normas de Vancouver – Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal (www.icmje.org).

14. Idioma: os artigos devem ser redigidos em língua portuguesa (com a ortografia vigente) e/ou inglês.

14.1. Para os trabalhos que não possuem versão em inglês ou que essa seja julgada inadequada pelo Conselho Editorial, a revista providenciará a tradução sem ônus para o(s) autor(es).

14.2. Caso já exista a versão em inglês, tal versão deve ser enviada para agilizar a publicação.

14.3. As versões inglês e português serão disponibilizadas na íntegra no endereço eletrônico da SBC (<http://www.arquivosonline.com.br>) e da SciELO (www.scielo.br), permanecendo à disposição da comunidade internacional.

15. Avaliação pelos Pares (*peer review*): todos os trabalhos enviados aos ABC serão submetidos à avaliação inicial dos editores, que decidirão, ou não, pelo envio a revisão por pares (*peer review*), todos eles pesquisadores com publicação regular em revistas indexadas e cardiologistas com alta qualificação (Corpo de Revisores dos ABC <http://www.arquivosonline.com.br/conselhoderevisores/>).

15.1. Os autores podem indicar até cinco membros do Conselho de Revisores para análise do manuscrito submetido, assim como podem indicar até cinco revisores para não participar do processo.

15.2. Os revisores tecerão comentários gerais sobre o manuscrito e decidirão se esse trabalho deve ser publicado, corrigido segundo as recomendações, ou rejeitado.

15.3. Os editores, de posse dos comentários dos revisores, tomarão a decisão final. Em caso de discrepâncias entre os revisores, poderá ser solicitada uma nova opinião para melhor julgamento.

15.4. As sugestões de modificação dos revisores serão encaminhadas ao autor principal. O manuscrito adaptado às novas exigências será reencaminhado aos revisores para verificação.

15.5. Em casos excepcionais, quando o assunto do manuscrito assim o exigir, o Editor poderá solicitar a colaboração de um profissional que não conste do Corpo de Revisores.

15.6. Os autores têm o prazo de trinta dias para proceder às modificações solicitadas pelos revisores e submeter novamente o artigo. A inobservância desse prazo implicará na retirada do artigo do processo de revisão.

15.7. Sendo aceitos para revisão, os pareceres dos revisores deverão ser produzidos no prazo de 30 dias.

15.8. As decisões serão comunicadas por mensagem do Sistema de Envio de Artigos e e-mail.

15.9. As decisões dos editores não serão discutidas pessoalmente, nem por telefone. As réplicas deverão ser submetidas por escrito à revista.

15.10. Limites de texto: a contagem eletrônica de palavras deve incluir a página inicial, resumo, texto, referências e legenda de figuras/tabelas.

	Artigo Original	Editorial	Artigo de Revisão Atualização Clínica	Relato de Caso	Comunicação Breve	Ponto de Vista	Carta ao Editor	Imagem	Correlações
Nº máx. de autores	10	2	4	6	8	8	3	5	4
Título (caracteres incluindo espaços)	150	120	150	120	120	120	120	120	120
Título reduzido (caracteres incluindo espaços)	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Resumo (nº máx. de palavras)	250	--	250	--	250	--	--	--	--
Nº máx. de palavras (incluindo referências)	5000	1500	6500	1500	1500	2500	500	250	800
Nº máx. de referências	40	15	80	10	10	20	5	--	10
Nº máx. de tabelas + figs + vídeo	8	2	8	2	2	2	1	1	1

15.11. Orientações Estatísticas

15.11.1. O uso adequado dos métodos estatísticos bem como sua correta descrição é de suma importância para a publicação nos Arquivos Brasileiros de Cardiologia. Desta forma, a seguir, são apresentadas orientações gerais aos autores sobre as informações que devem ser fornecidas no artigo referente à análise estatística (para maiores detalhes, sugerimos a leitura das orientações estatísticas do European Heart Journal).

1) Sobre a amostra:

- Detalhamento tanto da população de interesse quanto dos procedimentos utilizados para definição da amostra do estudo.

2) Dentro do tópico Métodos, criação de um subtópico direcionado exclusivamente à descrição da análise estatística efetuada no estudo, contendo:

- Forma de apresentação das variáveis contínuas e/ou categóricas: para variáveis contínuas com distribuição normal, apresentação da média e desvio-padrão e, para as com distribuição não normal, apresentar através de mediana e intervalos interquartis. Já para as variáveis categóricas, as mesmas devem ser apresentadas através de números absolutos e percentagens, com os respectivos intervalos de confiança;
- Descrição dos métodos estatísticos utilizados. Na utilização de métodos estatísticos mais complexos, deve ser fornecida uma literatura de referência para os mesmos;
- Como regra, os testes estatísticos devem sempre ser bilaterais ao invés de unilaterais;
- Nível de significância estatística adotado; e
- Especificação do software empregado nas análises estatísticas e sua respectiva versão.

3) Em relação à apresentação dos resultados obtidos após as análises estatísticas:

- Os principais resultados devem sempre ser descritos com seus respectivos intervalos de confiança;
- Não repetir no texto do artigo dados já existentes em tabelas e figuras;
- Ao invés de apresentar tabelas muito extensas, utilizar gráficos como alternativa de modo a facilitar a leitura e entendimento do conteúdo;
- Nas tabelas, mesmo que o p-valor não seja significativo, apresentar o respectivo valor em vez de "NS" (por exemplo, $p = 0,29$ em vez de NS).

16. Os artigos deverão seguir a seguinte ordem:

16.1. Página de título

16.2. Texto

16.3. Agradecimentos

16.4. Legendas de figuras

16.5. Tabelas (com legendas para as siglas)

16.6. Referências

16.7. Primeira Página:

16.7.1. Deve conter o título completo do trabalho de maneira concisa e descritiva, em português e inglês, assim como um título resumido (com até 50 caracteres, incluindo espaços) para ser utilizado no cabeçalho das demais páginas do artigo;

16.7.2. Devem ser incluídos de três a cinco descritores (palavras-chave), assim como a respectiva tradução para as keywords (descriptors). Os descritores devem ser consultados nos sites: <http://decs.bvs.br/>, que contém termos em português, espanhol e inglês ou www.nlm.nih.gov/mesh, para termos somente em inglês;

16.8. Segunda Página:

16.8.1. Resumo (até 250 palavras): o resumo deve ser estruturado em cinco seções quando se tratar Artigo Original, evitando abreviações e observando o número máximo de palavras. No caso de Artigo de Revisão e Comunicação Breve, o resumo não é estruturado, respeitando o limite máximo de palavras.

Não cite referências no resumo:

- Fundamento (racional para o estudo);
- Objetivos;
- Métodos (breve descrição da metodologia empregada);
- Resultados (apenas os principais e mais significativos);
- Conclusões (frase(s) sucinta(s) com a interpretação dos dados).

Obs.: Os Relatos de Caso não devem apresentar resumo.

16.9. Texto para Artigo Original: deve ser dividido em introdução, métodos, resultados, discussão e conclusões.

16.9.1. Introdução:

16.9.1.1. Não ultrapasse 350 palavras.

16.9.1.2. Faça uma descrição dos fundamentos e do racional do estudo, justificando com base na literatura.

16.9.2. Métodos: descreva detalhadamente como foram selecionados os sujeitos da pesquisa observacional ou experimental (pacientes ou animais de experimentação, incluindo o grupo controle, quando houver), incluindo idade e sexo.

16.9.2.1. A definição de raças deve ser utilizada quando for possível e deve ser feita com clareza e quando for relevante para o tema explorado.

16.9.2.2. Identifique os equipamentos e reagentes utilizados (incluindo nome do fabricante, modelo e país de fabricação, quando apropriado) e dê detalhes dos procedimentos e técnicas utilizadas de modo a permitir que outros investigadores possam reproduzir os seus dados.

16.9.2.3. Justifique os métodos empregados e avalie possíveis limitações.

16.9.2.4. Descreva todas as drogas e fármacos utilizados, doses e vias de administração.

16.9.2.5. Descreva o protocolo utilizado (intervenções, desfechos, métodos de alocação, mascaramento e análise estatística).

16.9.2.6. Em caso de estudos em seres humanos, indique se o trabalho foi aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa e se os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

16.9.3. Resultados: exibidos com clareza, subdivididos em itens, quando possível, e apoiados em número moderado de gráficos, tabelas, quadros e figuras. Evitar a redundância ao apresentar os dados, como no corpo do texto e em tabelas.

16.9.4. Discussão: relaciona-se diretamente ao tema proposto quando analisado à luz da literatura, salientando aspectos novos e importantes do estudo, suas implicações e limitações. O último período deve expressar conclusões ou, se pertinentes, recomendações e implicações clínicas.

16.9.5. Conclusões

16.9.5.1. Ao final da sessão “Conclusões”, indique as fontes de financiamento do estudo.

17. Agradecimentos: devem vir após o texto. Nesta seção, é possível agradecer a todas as fontes de apoio ao projeto de pesquisa, assim como contribuições individuais.

17.1. Cada pessoa citada na seção de agradecimentos deve enviar uma carta autorizando a inclusão do seu nome, uma vez que pode implicar em endosso dos dados e conclusões.

17.2. Não é necessário consentimento por escrito de membros da equipe de trabalho, ou colaboradores externos, desde que o papel de cada um esteja descrito nos agradecimentos.

18. Referências: os Arquivos seguem as Normas de Vancouver.

18.1. As referências devem ser citadas numericamente, por ordem de aparecimento no texto e apresentadas em sobrescrito.

18.2. Se forem citadas mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser digitadas, separadas por um traço (Exemplo: 5-8).

18.3. Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula (Exemplo: 12, 19, 23). As abreviações devem ser definidas na primeira aparição no texto.

18.4. As referências devem ser alinhadas à esquerda.

18.5. Comunicações pessoais e dados não publicados não devem ser incluídos na lista de referências, mas apenas mencionados no texto e em nota de rodapé na página em que é mencionado.

18.6. Citar todos os autores da obra se houver seis autores ou menos, ou apenas os seis primeiros seguidos de et al, se houver mais de seis autores.

18.7. As abreviações da revista devem estar em conformidade com o Index Medicus/Medline – na publicação List of Journals Indexed in Index Medicus ou por meio do site <http://locatorplus.gov/>.

18.8. Só serão aceitas citações de revistas indexadas. Os livros citados deverão possuir registro ISBN (International Standard Book Number).

18.9. Resumos apresentados em congressos (abstracts) só serão aceitos até dois anos após a apresentação e devem conter na referência o termo “resumo de congresso” ou “abstract”.

19. Política de valorização: os editores estimulam a citação de artigos publicados nos Arquivos.

20. Tabelas: numeradas por ordem de aparecimento e adotadas quando necessário à compreensão do trabalho. As tabelas não deverão conter dados previamente informados no texto. Indique os marcadores de rodapé na seguinte ordem: *, †, ‡, §, //, ¶, #, **, ††, etc. O Manual de Formatação de Tabelas, Figuras e Gráficos para Envio de Artigos à Revista ABC está no endereço: http://publicacoes.cardiol.br/pub_abc/autor/pdf/manual_de_formatacao_abc.pdf

21. Figuras: as figuras submetidas devem apresentar boa resolução para serem avaliadas pelos revisores. As legendas das figuras devem ser formatadas em espaço duplo e estar numeradas e ordenadas antes das Referências. As abreviações usadas nas ilustrações devem ser explicitadas nas legendas. O Manual de Formatação de Tabelas, Figuras e Gráficos para Envio de Artigos à Revista ABC está no endereço:

http://publicacoes.cardiol.br/pub_abc/autor/pdf/manual_de_formatacao_abc.pdf

22. Imagens e vídeos: os artigos aprovados que contenham exames (exemplo: ecocardiograma e filmes de cinecoronariografia) devem ser enviados através do sistema de submissão de artigos como imagens em movimento no formato MP4 com codec h:264, com peso de até 20 megas, para serem disponibilizados no site <http://www.arquivosonline.com.br> e nas revistas eletrônicas para versão tablet.

23. Os autores não são submetidos à taxa de submissão de artigos e de avaliação.

ANEXO C – Comprovante de submissão (Artigo 2)



Sandro Leão <sandroleaomatos@gmail.com>

RAMD-D-17-00037: código de referencia de su artículo / Your Submission Ref. No.

1 mensagem

eesserver@eesmail.elsevier.com <eesserver@eesmail.elsevier.com>

21 de março de 2017 05:34

Responder a: m.barrio@elsevier.com

Para: sandroleaomatos@gmail.com

Estimado/a Mr. Matos:

Le confirmamos que se ha iniciado el proceso de revisión de su artículo "EXERCISE ASSOCIATED WITH CHRONIC USE OF GLUCOCORTICOIDS: A REVIEW EJERCICIO ASOCIADO AL USO CRÓNICO DE GLUCOCORTICOIDES: UNA REVISIÓN" (ref. RAMD-D-17-00037), enviado a Revista Andaluza de Medicina del Deporte para su posible publicación.

Para consultar el estado de su artículo debe seguir los siguientes pasos:

1. Acceda a la página <https://ees.elsevier.com/ramd/>.
2. Introduzca sus datos de registro
 Usuario: sandroleaomatos@gmail.com;
 Si no sabe o no recuerda su Password, entre en: http://ees.elsevier.com/RAMD/automail_query.asp
3. Acceda como autor al sistema (esto le llevará a su menú principal).
4. Entre en "Submissions Being Processed".

Muchas gracias por el interés mostrado por nuestra revista.

Reciba un cordial saludo,

Marisa Del Barrio
 Journal Manager
 Revista Andaluza de Medicina del Deporte

Si tiene alguna duda sobre el uso del programa, póngase en contacto con el departamento de Ayuda-EES por teléfono (932 406 176) o correo electrónico (ayuda-ees@elsevier.com).

Dear Mr. Matos,

Your submission "EXERCISE ASSOCIATED WITH CHRONIC USE OF GLUCOCORTICOIDS: A REVIEW EJERCICIO ASOCIADO AL USO CRÓNICO DE GLUCOCORTICOIDES: UNA REVISIÓN" has been assigned manuscript number RAMD-D-17-00037.

To track the status of your paper, please do the following:

1. Go to this URL: <https://ees.elsevier.com/ramd/>
2. Enter your login details:

Your username is: sandroleaomatos@gmail.com

If you need to retrieve password details, please go to: http://ees.elsevier.com/RAMD/automail_query.asp

3. Click [Author Login]
 This takes you to the Author Main Menu.

4. Click [Submissions Being Processed]

Thank you for your interest in our journal.

Yours sincerely,

ANEXO D – Instruções da revista aos autores (Artigo 2)

Publication Guidelines for the Andalusian Journal of Sports Medicine

Updated November, 2015



Andalusian Journal of Sports Medicine (Revista Andaluza de Medicina del Deporte; ISSN: 1888- 7546) is the official publication of the Andalusian Center of Sports Medicine (CAMD; a dependent body of the Ministry of Tourism and Sports of the Government of Andalusia). It is published quarterly and is distributed freely in full text.

This is an open access journal. All articles will be accessible immediately and permanently to facilitate their reading and download. The authors of the articles submitted to the journal do not receive financial compensation either for the sending of articles to the journal or for their publication, in which case the authors cede the article's copyright (see the section on the transfer of author's rights included in these rules) but reserve their personal rights (<https://www.elsevier.com/about/company-reported/policies/copyright>).

The use by readers is regulated by the Creative Commons license: Attribution-Noncommercial-No Derivative Works (CC-BY-NC-ND). This license allows the reader to read, print and download the article for personal use and/or share it with a third party, provided credit is given the author, the version of the article is not modified and none of the uses of that article are for commercial (profit) motives.

In the event that the author, due to the policies of the institution to which they belong, requires a CC-BY license after the article has been accepted, they must contact Elsevier by e-mail: RAMD@elsevier.com

The Andalusian Journal of Sports Medicine (RAMD) publishes articles in Spanish, English and Portuguese.

The journal considers for publication those studies that are original, submitted exclusively to the journal and that are related to sports medicine and science.

The Journal includes, on a regular basis, articles on clinical and basic research (originals), reviews and letters to the editor.

The signatory authors of the articles accept the responsibility defined by the International Committee of Medical Journals Editors (www.icmje.org). Studies submitted to the RAMD evaluation process must be prepared in accordance with the international recommendations on clinical research and laboratory animals (Declaration of Helsinki, revised in 2004; www.wma.net) and adapted to the instructions for authors included in this document.

All original contributions will be evaluated anonymously (double blind) by external expert reviewers designated by the Editor.

The anonymous review process by pairs will be completed through a report to the author on the decision taken by the Editorial Committee of RAMD. The resolution will be reported to the authors within no more than six months.

SUBMITTING STUDIES (MANUSCRIPTS)

Manuscripts should be sent online using the EES at <http://ees.elsevier.com/ramd>, which contains the information needed to send the manuscripts. The use of this resource allows users to monitor the state of the manuscript through the website.

The manuscript should be accompanied by a cover letter (see below), which is to be typed into the Enter Comments section of the EES. In addition to uploading the letter through this platform, the authors should declare whether the study has received funding, declare any conflicts of interest, indicate compliance with the ethical responsibilities and transfer all rights of the article.

The manuscript text (except for the first page or title page), abstract, key words, references, tables, legends and figure captions should be included in a single file. The title page and each of the figures, if applicable, should be placed in separate files. These documents will be attached in the EES, in the Attach Files section.

See the general use instructions of the EES in its tutorial for authors:

<http://epsupport.elsevier.com/al/12/1/article.aspx?aid=1562&bt=4>

COVER LETTER

All manuscripts must be accompanied by a cover letter (see section "Author Obligations"), which is to be included in the Attach Files section of the EES. In addition to including the study title, the cover letter should indicate:

- 1) The section of the Journal in which the authors wish the study to be published.
- 2) The declaration that the study is original and is not in the process of being evaluated by other scientific journals.
- 3) An explanation, in no more than 1 paragraph, of the original contribution and relevance of the study to the Journal's field.
- 4) The declaration that the authors have taken into account the "ethical responsibilities" included in these rules and, among them:
 - a) that the procedures followed in the research have been performed according to the standards of the responsible ethics committee on human and animal experimentation (institutional or regional) and according to the World Medical Association and the Declaration of Helsinki;
 - b) that they have ensured their patients' right to privacy and confidentiality according to that described in the corresponding section of those rules, and that in the article, they have avoided using any identifying data in the text or images and, in all cases,
 - c) are in possession of the patients' informed consent for study participation and the publication of the results for free access on the Internet through RAMD and thus it has been declared in the EES.
- 5) The declaration of any assistance (technical or financial) by an institution.
- 6) The declaration that the signatory authors meet the requirements of authorship (declaring the level of participation is optional) according to the provisions of the "Authorship" section of these rules and to the provisions of the EES.
- 7) In the event that part of the article was previously published in another journal (redundant or duplicate publication), the details should be specified here and the authors should declare that they have the necessary publication permissions by the author and the editor of the other journal (see section "Guarantees and Transfer of Intellectual Property Rights").
- 8) The declaration on this point by each of the authors of the presence or absence of conflicts of interest and the confirmation of their statement in the Additional Information section of the EES.

The authors may propose individuals they consider qualified to conduct the critical review of the manuscript. The suggested reviewers should not have been the authors' collaborators or coauthors in the past 3 years nor should they have contributed a substantial critique of the manuscript. Authors can make their suggestions through EES, in the Suggest Reviewers section.

AUTHOR OBLIGATIONS

1. Ethical responsibilities

Protection of individuals and animals. When describing experiments conducted on humans, it should be stated whether the conducted procedures met the ethical standards of the responsible committee on human experimentation (institutional or regional) and those of the World Medical Association and the Declaration of Helsinki, available at <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>. When describing experiments conducted on animals, it should be stated whether the study followed the regimens of an international research council or institution or a national regulatory law on the care and use of laboratory animals.

Confidentiality. The authors are responsible for following the protocols established by their respective healthcare centers for accessing data from medical records for performing this type of publication in order to conduct research/dissemination for the community. The authors should therefore declare their compliance with this requirement. The authors must ensure that the requirement to inform all patients included in the study has been met. The authors must also be in possession of the document signed by these patients that they have been given sufficient information and must have obtained their written informed consent for participation in the study. The authors must mention (in the Method section) that the procedures used on the patients and controls have been performed after obtaining their informed consent.

Privacy. The author is also responsible for ensuring the patients' right to privacy, protecting their identity both in the drafting of the article and in the images. Do not use names, initials or numbers from the hospital's medical records (or any other irrelevant fact for the study that might identify the patient), either in the text or in the photographs, unless this information is essential for the scientific objectives, in which case the information can be reported in the article provided the patient or their parents or guardian give their written informed consent for its publication. The authors are responsible for obtaining the consent in writing, authorizing its publication, reproduction and dissemination on paper and freely accessible on the Internet.

2. Funding

The authors should declare the source of any financial assistance received and state whether the research has received funding from the US National Institutes of Health or whether any of the authors belongs to the Howard Hughes Medical Institute.

3. Authorship

Only those individuals who have intellectually contributed to the development of the study should be included in the list of authors. Having helped collect information or participated in some technique does not in and of itself constitute sufficient grounds for inclusion as an author. The author of an article must have participated in a relevant manner in its design and development in order to assume responsibility for its contents and must also agree with the definitive version of the article. In general, the following requirements must be met to be included as author:

1. Having participated in the concept, design and data acquisition, analysis and interpretation that have resulted in the article in question.
2. Having collaborated in the drafting of the text and in the possible revisions of the same.
3. Having approved the version that will ultimately be published.

For collective authorship, the names of the writers or those responsible for the study followed by "and the Group..." when all members of the group are considered coauthors of the study. If you wish to include the name of the group despite not all of its members being considered coauthors, the format is to mention the responsible authors followed by "representing the Group..." or "of the Group...". In any case, the names and institutions of the

group members should be included in an addendum at the end of the manuscript.

The authors are to be identified in both the first title page and in the Add/edit/remove author section of the EES.

RAMD disclaims any responsibility for potential conflicts resulting from the authorship of studies published in the Journal.

4. Conflicts of interest

There is a conflict of interest when authors have or have had financial or personal relationships that could have biased or improperly influenced their actions. Potential conflicts of interest exist regardless of whether or not the interested parties consider such relationships as influencing their scientific opinion. Authors must report (in the cover letter and in the **Additional Information** section of the EES) any financial or personal relationship that they have or have had, at the time the article was written or submitted, with individuals or institutions that could lead to conflicts of interest regarding the article submitted for publication. These declarations will be included in the printed Journal (see Acknowledgements section).

5. Obtaining permission

The authors are responsible for obtaining the appropriate permission for partially reproducing material (text, tables or figures) from other publications. These permissions must be requested from both the author and publisher who have published this material. Permission to publish is required from the institution that funded the research.

Likewise, authors must declare that the content of the article is original and that it has not been previously published or submitted for consideration by any other publication, in its entirety or in part. The authors should be aware that a failure to reveal that the material submitted for publication has already been totally or partially published constitutes a severe breach of the scientific ethics.

6. Redundant or duplicate publication

The Journal does not accept previously published material and will not consider for publication manuscripts that are submitted simultaneously to other journals nor will it accept redundant or duplicate publications, i.e., articles that substantially overlap other articles that have already been published, either in print or in electronic media. The authors must report in the cover letter on the previous issuance or publication of the same study, in its entirety or partially, which could be considered redundant or duplicate publication. These previous publications must be cited and included in the references section in the new manuscript. These restrictions are not applicable to abstracts published in presentations, lectures or conferences presented at national or international scientific meetings.

SECTIONS

Originals. Empirical studies related to any aspect of research in the field of sports medicine and science that are structured as scientific studies should contain the following sections: Abstract, Background, Materials and method, Results and Discussion. The text must not exceed 3000 words, including the structured 250-word abstract, the key words and, at most, 25 references. The text can have a maximum of 2 figures and 2 tables. The number of authors must not exceed 6. Once the version has been accepted, no changes to the print tests are permitted, except for the correction of typos.

When preparing controlled clinical trials, the CONSORT standards must be followed (JAMA.1996;276:637-9). Available at <http://www.consort-statement.org/> and for the meta-analysis, the QUOROM standards (<http://www.consort-statement.org/QUOROM.pdf>). The manuscripts that present study results on the validity of diagnostic tests should include the STARD flow diagram (<http://www.consort-statement.org/stardstatement.htm>).

Reviews. The authors who wish to collaborate on this section should consult the Journal editors beforehand. This will be

review studies on relevant and timely issues in sports medicine and science and will have the following structure: Abstract, Background, Development and Conclusions. The text must not exceed 4200 words and will include a 150-word abstract and corresponding key words. It should also include no more than 40 references. It is recommended that the number of signatories not exceed 3. The text can also have a maximum of 3 figures and 3 tables. In the event that a longer article is needed, the authors are advised to contact the Journal's editor (editor.ram.d.ccd@juntadeandalucia.es).

Once the version has been accepted, no changes to the print tests are permitted, except for the correction of typos.

Special Articles. The authors who want to collaborate on this section should consult the Journal editors beforehand and, if accepted, must comply with the following indications. This purpose of this section is to publish relevant and timely issues in sports medicine and science that contain innovative concepts for the specialty. The text does not need to be formally structured but should maintain the logical narrative (background, development of the experience and conclusions). The text must not exceed 3000 words and must include an unstructured 150-word abstract and corresponding keywords. It should also include no more than 15 references. Once the version has been accepted, no changes to the print tests are permitted, except for the correction of typos. A maximum of 1 table and/or figure will be accepted.

Clinical Cases. Cases that represent an important contribution to the knowledge of pathophysiology, aetiology or other aspects of a clinical process. The maximum size of the text is 1500 words, 5 Din-A4, including the unstructured 150-word abstract and, at most, 15 references. The structure of these studies will be the following: Abstract, Background, Case or Case Studies, Discussion and Conclusions and may include up to a maximum of 2 tables and/or figures. The maximum number of authors is 4. Once the version has been accepted, no changes to the print tests are permitted, except for the correction of typos.

Letters to the Director. These will reference studies published in the journal and provide opinions, observations or experiences that, due to their characteristics, can be summarized in a brief text. The maximum size of the text is 600 words of text, without abstract, including a maximum of 5 references. The maximum number of authors is 4. Only 1 figure or 1 table will be accepted.

Other Sections. The Journal includes Editorials that are managed by the Editorial Committee.

GENERAL PRESENTATION OF THE MANUSCRIPT

The manuscripts, which may be written in Spanish, English or Portuguese, must be formatted to DIN-A4 paper size and double-spaced, with a font size of 11 characters per inch. The pages must be numbered consecutively. Abbreviations must be inserted after the complete term it represents in the first use of the term in the article except in the title. The units of measure are to be expressed in international system units. Decimal places are separated from units by a period, and thousands are indicated by using a comma.

1. Title page

This page must contain the following information:

- The title of the article, which should adequately describe the contents of the study. It must be brief, clear and informative and contain no abbreviations. When writing in Spanish or Portuguese, the English translation of the title for the abstract must be included.

- The first and last names of the authors (last names composed of two names should be hyphenated). It is recommended that authors define their "bibliographic last name" using a single last name or, in lieu thereof, the hyphenated two last names, to avoid confusion in the bibliographic databases.

- The name(s) of the department(s) and the institution(s) to which the study should be attributed. Do not include the academic or professional position.

- Include the complete name, telephone number, e-mail and the complete postal address of the author to whom correspondence should be sent and who will be responsible for correcting the tests.

The first page must be presented in a separate file from the rest of the manuscript.

2. Abstract and keywords (2nd page)

This is the section that serves to present the study in national and international databases; its drafting is therefore of vital importance. The abstract should be written in Spanish, Portuguese or English, depending on the language of the article. The abstract of "Originals" must be 250 words long and structured into the following sections:

Objective, indicating the study's fundamental purpose;

Materials and method, the manner in which the study is conducted: explaining the study design, assessment criteria for the diagnostic tests and the temporal direction (retrospective or prospective). This subsection will explain the patient selection procedure, the inclusion criteria and the number of patients who began and completed the study.

Results, consists of the most relevant and significant results of the study, as well as its statistical assessment.

Conclusions, will include those that are directly supported by the data, along with their clinical applicability. The same emphasis must be applied to the positive and negative findings of similar scientific interest.

The abstract for the rest of the sections must be 150 words and unstructured.

At the end of the abstract, there should be 3 to 8 key words according to those included in the Medical Subject Headings (MeSH) of the Index Medicus/MEDLINE, available in English at <http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html>. These key words must be translated to Spanish for Spanish documents.

Following the abstract and key words, the articles written in Spanish or Portuguese should include an English translation, complete and correct, of the article title, abstract and key words used in the Spanish or Portuguese abstract.

Similarly, if the language of the manuscript is Portuguese, a structured abstract and key words in Spanish and English must be included.

3. The text (3rd and subsequent pages)

It is recommended that the text be written in the third person. We suggest clearly dividing original studies into the following sections:

1) Background. This should be brief and provide only the necessary explanation so that the reader can understand the text that follows. This section should list only those references that are strictly necessary according to the criteria of timeliness and relevance regarding the study objectives. It should not contain tables or figures. It should include a final paragraph that clearly states the study objective(s).

2) Materials and Method. This should indicate the site where the research was conducted, the period or duration, the patient characteristics and the selection criteria and techniques used. It should accurately report how the study was performed, the design type used, the inclusion and exclusion criteria, the treatment regimens, the statistical analysis, etc., providing enough detail so that the experience can be repeated based on the information provided. Where applicable, the ethical standards followed by the investigators should be briefly described both in observational, experimental and quasiexperimental studies. Studies with humans should have the express approval of the local ethics and clinical trials committee, and this approval should be indicated in the manuscript (See "Ethical Responsibilities"). This section should concisely state the type of design; for the statistical methods employed, describe in detail those that are not typical in sports medicine and sciences research. For reviews, report in the sources section where and how the search for information was conducted.

3) Results. These should be clear and concise and include the minimum number of tables and figures necessary, depending on the type of study. The results should be presented in such a manner that there is no unnecessary duplication or repetition of information in the text, figures or tables.

4) Discussion. The authors must state their own opinions on the topic. Included here are a) the meaning and practical application of the results; b) the considerations of possible inconsistencies in the methodology and reasons why the results could be valid and their limitations, relating them to other significant studies; c) the relationship with similar publications and the comparison between areas of agreement and disagreement; and d) indications and guidelines for future investigations.

4. Information incorporated by the editorial department

At this point in the drafting of the manuscript, the editorial department will add information relative to the "Obligations of the author" declared in the EES regarding the "Ethical Responsibilities", specifically those relating to a) the protection of people and animals; b) confidentiality, and c) the right to privacy and informed consent. It will also include the funding; the degree of author participation (optional) and the declarations of each author regarding the presence or absence of conflicts of interest.

5. Acknowledgments

These will only be expressed to those individuals who have clearly contributed to making the study possible but who cannot be recognized as authors. All individuals specifically mentioned in the "Acknowledgements" section should be aware of and approve their inclusion in this paragraph. Technical assistance should be expressed in a separate paragraph from that recognizing institutional financial and material assistance, which should be noted in the "Funding" section and thus gives rise to a potential conflict of interest.

6. References

The references are to be identified in the text using Arabic numerals in superscript and consecutively numbered according to their order of appearance in the text, tables and figures. In cases where the citation is placed next to a punctuation mark, the citation will come before the sign (for example, "unlike previous studies⁶⁻⁹, the results show...") for Spanish and Portuguese manuscripts and after the sign for English manuscripts (except for semicolons and colons) (e.g., for example, "unlike previous studies,⁶⁻⁹ the results show...").

As much as possible, the use of imprecise phrases as references should be avoided. Do not use "unpublished observations" or "personal reports"; however, these can be cited in parentheses within the text.

Journal abbreviations are adapted to those used in the Index Medicus of the US National Library of Medicine, available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/jrbrowser.cgi>

The references should be checked by comparing them with the original documents, indicating the first and last page, listing only the digits that differ from the first page (for example, 34-9 and not 34-39; 136-41 and not 136-141). The accuracy and veracity of the references is of utmost importance and should be ensured by the authors. The citations must have the format proposed by the Vancouver Group. Listed below are a few examples of proper citations for various types of documents (for formats not included in this relationship, more examples can be seen at the website: <http://www.icmje.org>).

Review article

Last name and initials separated by commas. If there are up to 6, all authors should be listed placing only one comma between them and a period after the last author. If there are more, only the first 6 authors should be listed and the expression "et al." added to the end. Following that, the reference will include the study title in the original language and a period at the end, an abbreviation of the journal's name (also followed by a period), the year of publication followed by a period and comma, the number of the

volume (after which two periods are placed) and the first and last page of the study separated by a dash.

Standard journal article with less than 6 authors

Pasetti SR, Gonçalves A, Padovani CR. Continuous training versus interval training in deep water running: health effects for obese women. *Rev Andal Med Deporte*. 2012;5:3-7.

Standard journal article with more than 6 authors

Rodríguez-Matoso A, García-Manso JM, Sarmiento S, de Saa Y, Vaamonde D, Rodríguez-Ruiz R, et al. Evaluación de la respuesta muscular como herramienta de control en el campo de la actividad física, la salud y el deporte. *Rev Andal Med Deporte*. 2012;5:28-40.

Supplemental article of a volume

Barrera Expósito J, Alvero-Cruz JR, Carnero EA, Fernández García JC, Sardinha LB. Gender differences in lower limb abnormalities related to overweight. *Obesity Rev*. 2010;1 Suppl 1:217.

Article in press

Yasuda T, Ogasawara R, Sakamaki M, Ozaki H, Sato Y, Abe T. Combined effects of low-intensity blood flow restriction training and high-intensity resistance training on muscle strength and size. *Eur J Appl Physiol*. In press 2011

The author is an organization

The WHOQOL Group. Development of the World Health Organization WHOQOL-Brief quality of life assessment. *Psychol Med*. 1998;28:551-8.

Individual and organization, both authors

Vallancien G, Emberton M, Harving N, Van Moorselaar RJ, Alf-One Study Group. Sexual dysfunction in 1274 European men suffering from lower urinary tract symptoms. *J Urol*. 2003;169:2257-61.

Without author

Coffee drinking and cancer of the pancreas (editorial). *BMJ*. 1981;283:628.

Volume with supplement

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects Guinea pigs from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun*. 1988;20 Suppl 5:75-8.

Journal issue with supplement

Glauser TA. Integrating clinical trial data into clinical practice. *Neurology*. 2002;58(12 Suppl7):S6-12.

Supplement to an issue

Pou A. Enfermedades de las neuronas motoras. Estado actual. *Neurología*. 1996;11 Suppl 5:1S-6S.

Issue with no volume

Baumeister AA. Origins and control of stereotyped movements. *Monogr Am Assoc Ment Defic*. 1978;(3):352-84.

Book

Authors as editors

Mvoelkel NF, MacNee W, editors. Chronic obstructive lung diseases. Hamilton: BC Decker Inc.; 2002.

Personal author(s) (no editors)

Schmidtbleicher D. Training for power events. In: Komi PV, editors. *Strength and Power in Sport*. Boston: Blackwell Scientific Pub; 1992. p. 381-95.

Distinct authors and editors

Andrews JG, Hay JG, Vaughan CL. Knee shear forces during squat exercise using a barbell and a weight machine. 2nd ed. In: Matsui H, Kabashi K, editors. *Biomechanics VIII-B*. Illinois: Human Kinetics; 1983. p. 923-7.

Organization as author

Royal Adelaide Hospital; University of Adelaide, Department of Clinical Nursing. *Compendium of nursing research and practice development, 1999-2000*. Adelaide: Adelaide University; 2001.

Books chapters

Edgerton RV, Roy RR, Gregor JR, Rugg S. Morphological basis of skeletal muscle power output. In: Jones NL, McCartney N, McComas AJ, editors. *Human Muscle Power*. Champaign, Illinois: Human Kinetics; 1986. p. 43-64.

Thesis

Gómez López, PA. Hemorragia subaracnoidea aneurismática;

Análisis de los factores que influyen en la aparición de isquemia cerebral y en la evolución final. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma. Madrid, 1991. Doctoral Thesis.

Documents in electronic format

Standard article in electronic format

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis.* [online journal] 1995;1 [consulted 05-06-1996]. Available at <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

CD-ROM:

Frontera WR, Herring SA, Micheli LJ, Silver JK. Medicina deportiva clínica: tratamiento médico y rehabilitación [CD-ROM]. Madrid: Elsevier; 2008.

Internet site (webpage)

The President's Council on Physical Fitness and Sports. The President's Challenge: The Health Fitness Test; 2007 [updated February 16, 2012; cited May, 9 2012]. Available at www.presidentschallenge.org

Other published materials

Book of conference proceedings

Diez-Vega I, Rodríguez-Ruiz D, Fernández del Valle M, Molina Martín JJ. Influencia de los polimorfismos del gen ACTN-3 en la velocidad de respuesta de los flexores y extensores de la rodilla en jugadores profesionales de voleibol. VII National Congress of Sports Science and Physical Education of Pontevedra. Pontevedra: May 5, 6 and 7, 2011.

7. Tables

Tables are to be presented on separate pages within the text file and must include a) table numerals using Arabic numerals and b) the corresponding title. Only one table is to be presented per page, and the authors must ensure that the tables are clear and that they can be understood without referencing the text. Acronyms and abbreviations must always be accompanied by a footnote defining them. If a table occupies more than 1 page, the headings must be repeated on the following page. The Journal will accept tables that occupy up to a maximum of 1 printed page. The table footer will contain the degree of statistical significance from the Publication Rules of the Andalusian Journal of Sports Medicine, if it is not included in the table's text.

8. Figures

Photographs, data graphs and diagrams will be considered figures. Each figure must be in a separate file. The figures are to be identified with Arabic numerals that match their order of appearance in the text. It is very important that the images are of top quality to achieve good reproductions. The images must be presented in such a way that the opaque parts (bones, contrast materials) appear in white. The Journal's Editorial Committee reserves the right to reject, before informing the authors, the figures that do not meet the necessary quality to achieve a good reproduction. Photographs should preferably be sent in JPG or TIFF format, with a resolution of 300 dots per inch (dpi). The photographs will be published in black and white in the printed version and in color in the digital version.

If patients' photographs or data are reproduced, they should not identify the subjects. In all cases, the authors must have obtained the written informed consent of the patient who authorizes their publication, reproduction and dissemination on paper and on the Internet through the Journal.

The graphs and diagrams must be created taking care that their format is 9 cm x 12 cm or a multiple thereof. The rules applied to the photographs must also be taken into account for the graphs and diagrams. Similarly, the authors are responsible for obtaining appropriate permission for reproducing materials in the Journal (text, tables or figures) that have been previously published. These permissions must be requested from both the author and publisher who have published this material.

The footer text for the figures must be double spaced on separate pages. It should contain sufficient information for readers

to interpret the data presented without needing to resort to the text. When using symbols, arrows, numbers or letters to identify part of the illustrations, they should be clearly explained in the legend with explanatory notes in the footer of the figure using call-outs in the form of lowercase letters in superscript and in alphabetical order (a, b, c, etc.). The histological reproductions should specify the staining used and the increase.

EDITORIAL PROCESS

Authors may consult the status of their article through the EES using the registration number they received along with the return receipt. Within a maximum period of six months, the author will be informed of the Journal's decision regarding the acceptance or rejection of the author's article.

In the event of acceptance, the corresponding author will receive a print test of the article. The print test should be reviewed and possible errors marked. The corrected tests should be returned to the Journal's editorial department within 48 hours. If these tests are not received within the established time period, the Editorial Committee will not be responsible for any errors or omissions that might be published. In this manuscript editing phase, the inserted corrections should be minimal (typos). The editorial team reserves the right to accept or decline corrections performed by the author in the printing test.

TRANSFER OF RIGHTS

If the manuscript submitted to the Journal is ultimately accepted, the authors' signature will be required to transfer the authors' rights to the Ministry of Tourism and Sports of the Government of Andalusia, with the power to transfer the rights to third parties, as well as the signing of the Creative Commons license: Attribution – Noncommercial – No derivative works (CC-BY-NC-ND; <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>), which regulates the use by readers. Once the article has been accepted and during its production process, the corresponding author will receive a form or a link to the online version to sign these documents.

Authors who have received funding from the US National Institutes of Health or who belong to the Howard Hughes Medical Institute must agree to sign an exclusive license for the publication and distribution of their article, which will be made available online and subject to the conditions of use signed for in the Creative Commons license. For more information on the transfer and the author's rights, go to <http://www.elsevier.com/copyright> and in <http://www.elsevier.com/about/policies/author-agreement>

Apart from the rights of use provided by the Creative Commons CC-BY-NC-ND license, the contents published in the Journal may not be used without permission from the holder of the copyright and Elsevier.

If extracts from other works with author rights are included in the article, the author(s) must obtain written permission from the owners of those author rights and credit the source(s) in the article. Elsevier has prepared request forms for their use by authors for this purpose. Please consult <http://www.elsevier.com/permissions>.

EDITORIAL POLICY

The judgment and opinions expressed in the articles and presentations published in the Journal are exclusively those of the author(s). The editorial team and Elsevier Spain disclaims any responsibility for the published material. The Management of RAMD shall not be responsible for the concepts, opinions or statements made by the authors in their studies. Authors are advised to consult the Journal's current issue or website for changes in the publication rules.